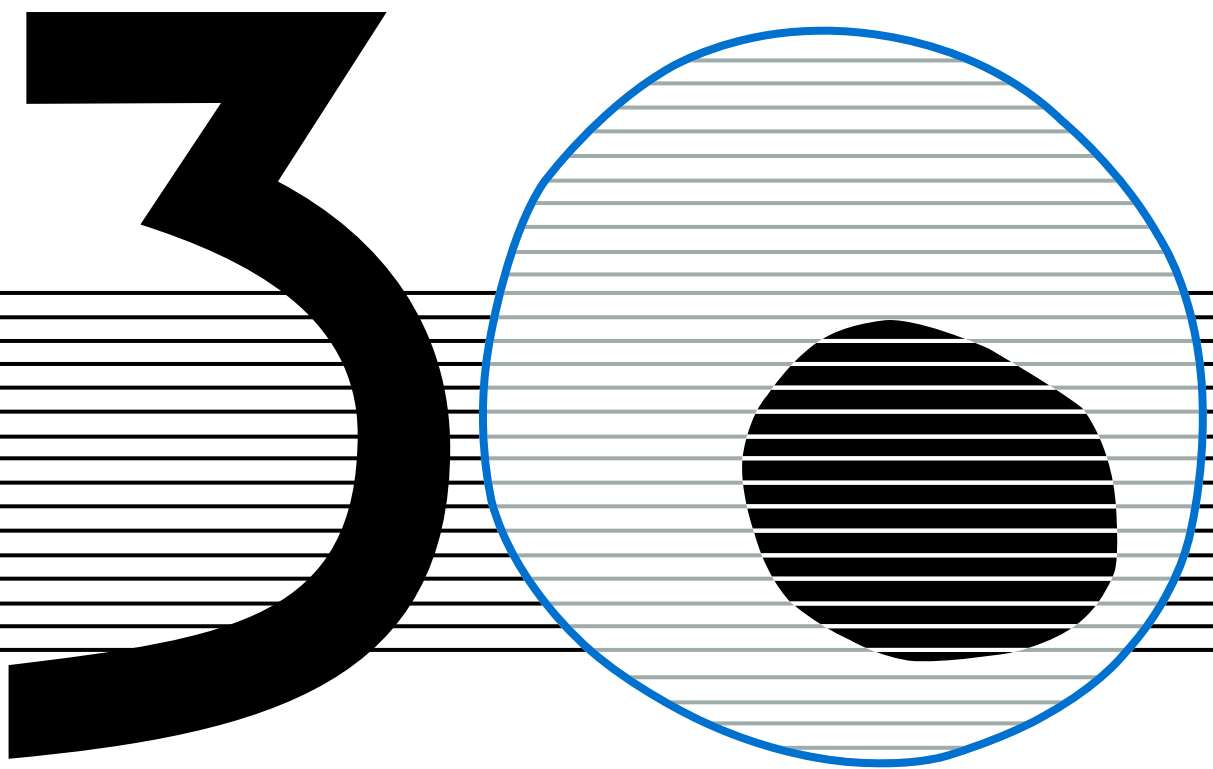


revisiones en

# CÁNCER

CÁNCER COLORRECTAL I

VOL. 31. NÚM. 2, 2017



A Ñ O S



revisiones en

# CÁNCER

**Director:**

Prof. Dr. E. Díaz-Rubio (Madrid)

**Redactor Jefe:**

Dr. J. A. García Sáenz (Madrid)

**Consejo Editorial:**

Prof. E. Aranda (Córdoba)	Dr. E. Lizón Giner (Alicante)
Dr. F. Cabanillas (Houston, EE.UU.)	Dr. J. J. López López (Barcelona)
Dr. P. Correa (New Orleans, EE.UU.)	Dr. M. Markman (Nueva York, EE.UU.)
Dr. H. Cortés-Funes (Madrid)	Prof. A. Matilla (Málaga)
Prof. J. Cruz Hernández (Salamanca)	Dr. J. A. Moreno Nogueira (Sevilla)
Dr. A. Duque Amusco (Sevilla)	Dr. E. Murillo Capitán (Sevilla)
Prof. D. Espinós (Madrid)	Dr. S. Paulovsky (Buenos Aires, Argentina)
Prof. J. Estapé (Barcelona)	Dr. R. Pérez Carrión (Madrid)
Dr. J. M. Fernández Rañada (Madrid)	Dr. G. Pérez Manga (Madrid)
Prof. J. García-Conde Bru (Valencia)	Prof. R. Rosell Costa (Barcelona)
Prof. M. González Barón (Madrid)	Dr. A. Subías (Barcelona)
Dr. C. Herránz Fernández (Valencia)	Prof. T. Taguchi (Osaka, Japón)
Prof. G. N. Hortobagyi (Houston, EE.UU.)	Dr. J. Vicente Fernández (Madrid)
Prof. J. Klastersky (Bruselas, Bélgica)	Dr. P. Viladiú Quemada (Gerona)
Dr. E. Lanzós González (Madrid)	Dr. A. Villar Grimalt (Valencia)
Dr. E. Lasalvia (Montevideo, Uruguay)	Dr. J. Wils (Roermond, Holanda)
Dr. M. de Lena (Bari, Italia)	

© Copyright 2017. ARÁN EDICIONES, S. L.

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo fotocopias, grabaciones o cualquier sistema de recuperación de almacenaje de información, sin la autorización por escrito del titular del Copyright.

La Editorial declina toda responsabilidad sobre el contenido de los artículos que aparezcan en esta publicación.

REVISIONES EN CÁNCER se distribuye exclusivamente entre los profesionales de la Medicina.  
Publicación bimestral.

Publicación autorizada por el Ministerio de Sanidad como Soporte Válido, Ref. SVP. Núm. 568. ISSN 0213-8573.  
Depósito Legal: M-19548-1987.

ARÁN EDICIONES, S. L.

c/ Castelló, 128, 1.º - 28006 Madrid - Telf.: 91 782 00 30 - Fax: 91 561 57 87  
Departamento de Suscripciones: Telf. 91 782 00 34 - e-mail: suscripc@grupoaran.com  
Departamento Editorial: Telf. 91 782 00 35

<http://www.grupoaran.com>





revisiones en

---

# CÁNCER

## SUMARIO

**VOL. 31**

**NÚM. 2**

Epidemiología y nueva estadificación del cáncer colorrectal M. García Ferrón, J.C. Cámara Vicario	41
Identificación del cáncer hereditario de colon no polipósico: síndrome de Lynch T. Caldés Llopis	51
Situación actual de la detección precoz del cáncer colorrectal G. Binefa Rodríguez	59
Tratamiento quirúrgico del cáncer colorrectal primario A. Palomares Cano, M. Serradilla Martín, A. Serrablo Requejo	68
Factores pronósticos y predictivos de cáncer colorrectal C. Guillén Ponce	75

revisiones en

---

# CÁNCER

## SUMMARY

**VOL. 31**

**No. 2**

Epidemiology and staging of colorectal cancer M. García Ferrón, J.C. Cámara Vicario	41
Identification of hereditary non-polyposis colorectal cancer: Lynch syndrome T. Caldés Llopis	51
Current status of colorectal cancer early detection G. Binefa Rodríguez	59
Primary colorectal cancer surgical treatment A. Palomares Cano, M. Serradilla Martín, A. Serrablo Requejo	68
Prognostic and predictive factors of colorectal cancer C. Guillén Ponce	75

# Epidemiología y nueva estadificación del cáncer colorrectal

M. GARCÍA FERRÓN, J. C. CÁMARA VICARIO

*Unidad de Oncología Médica. Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Alcorcón, Madrid*

## RESUMEN

El cáncer colorrectal (CCR) representa un problema de salud importante en los países occidentales. En España supone la segunda causa de muerte por cáncer en hombres y mujeres tras los tumores de pulmón y mama. La edad avanzada, los antecedentes familiares y determinadas enfermedades (enfermedad inflamatoria intestinal, diabetes...) incrementan el riesgo de padecer CCR. La obesidad, el exceso de grasas y las dietas hipercalóricas también se asocian a una mayor probabilidad de desarrollar CCR. Otros factores de la dieta como la ingesta de fibra, fruta y vegetales parecen reducir el riesgo de CCR. El estadiaje del CCR se realiza en función del sistema TNM (tamaño del tumor, ganglios afectos, metástasis). El TNM refleja de manera muy similar las tasas de supervivencia del cáncer de colon y de recto por lo que comparten el mismo TNM. La octava edición de la clasificación TNM de la UICC añade una nueva categoría M1c para los pacientes con carcinomatosis peritoneal (estadio IVc), en base a su peor pronóstico. También considera como metástasis tumorales las micrometástasis (nidios celulares menores de 0,2 mm).

**PALABRAS CLAVE:** Cáncer colorrectal. Epidemiología del cáncer. Estadificación.

## EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER COLORRECTAL

El cáncer colorrectal (CCR) es una enfermedad frecuente y con un importante impacto en la morbimortalidad. Su incidencia se relaciona con factores medioambientales y genéticos, como se describirá más adelante en este artículo.

## ABSTRACT

*Colorectal cancer (CRC) is a major public health problem in western countries. In Spain, CRC is the second cause of cancer mortality in men and women after lung and breast cancer. Advanced age, familiar history of colon cancer and adenomas, and several diseases (inflammatory bowel disease, diabetes mellitus) are associated with increased risk of developing CRC. Obesity, high caloric intake and ingestion of fat or red meat are also associated with and increased CRC risk. Other dietary factors like high fiber, vegetables and fruits intake are generally believed to be protective. The tumor, node, metastasis (TNM) staging system of the American Joint Committee on Cancer/Union for International Cancer Control (AJCC/UICC) is the preferred staging system for CRC (tumor size, regional nodes and metastatic) Colon an recto have the same prognostic in the different stages, so it's used the same TNM. The most recent (eighth edition, 2017) revision of the TNM staging classification has introduced M1c stage to reflect peritoneal carcinomatosis as a poor prognostic factor, and nodal micrometastases (tumor clusters < 0.2 mm in diameter) are now scored as positive given the results of a meta-analysis demonstrating a poor prognosis in these patients.*

**KEY WORDS:** *Colorectal cancer. Cancer epidemiology. Cancer staging.*

## INCIDENCIA

La frecuencia de estos tumores se ha relacionado con el desarrollo económico, siendo más alta en países más desarrollados. Globalmente las tasas más elevadas se encuentran en Estados Unidos, Australia y noroeste de Europa, donde la incidencia se multiplica por 10 con

respecto a África y Asia. En los Estados Unidos el CCR representa la tercera causa de muerte por cáncer en ambos sexos por detrás del cáncer de pulmón y próstata en el hombre y cáncer de mama y pulmón en la mujer. Esto representa unos 135.000 nuevos casos al año (95.590 son de colon y el resto de origen rectal) y alrededor de 50.000 muertes por la enfermedad en dicho país (1), lo que supone alrededor del 8% de todos los fallecimientos por cáncer (2).

En la Unión Europea y considerando ambos sexos de forma conjunta el CCR se sitúa como la segunda neoplasia más frecuente después del cáncer de mama, seguido muy de cerca por el cáncer de próstata y el de pulmón. Supone también la segunda causa de muerte en ambos sexos por cáncer, esta vez detrás del cáncer de pulmón (3,4).

La incidencia de cáncer en los registros españoles en el periodo 1998-2002 fue de entre 324 y 511 casos/100.000 hombres y de entre 204 y 286 casos/100.000 mujeres, siendo más frecuente en las provincias del norte del país. De acuerdo con los datos recogidos en GLOBOCAN 2012, 3 en nuestro país se diagnostican más de 28.000 casos anualmente, aproximadamente 19.000 de ellos hombres y 12.975 mujeres, lo que supone cerca del 33% del total de todos los cánceres y constituye la segunda causa de muerte por cáncer a nivel nacional (Figs. 1 y 2).

#### FACTORES DE RIESGO

La gran mayoría de neoplasias colorrectales son esporádicas. La historia familiar y el nivel de actividad física son factores de riesgo para el cáncer de colon, aunque

esta asociación parece ser más controvertida en el caso de los tumores rectales (5). No obstante, a la espera de más estudios que confirmen estos datos, consideraremos ambas entidades en conjunto.

*La edad* es el principal factor de riesgo para desarrollar CCR. Su incidencia comienza a aumentar a partir de los 40 años, diagnosticándose en el 90% de los casos a partir de los 50 años. En las sociedades occidentales el riesgo de padecer la enfermedad en la década de los 80 es 1/10 para hombres y 1/15 para mujeres (Fig. 3). Datos más recientes de la base de datos SEER (Epidemiology, and End Results Reporting) sugieren que están aumentando los casos por debajo de los 50 años, incluso entre los jóvenes de 20 a 39 años. Pero esta cifra se sigue manteniendo muy por debajo de la incidencia en adultos por encima de los 50 años (6,7).

*Antecedentes familiares y personales.* Respecto a la historia familiar los dos síndromes más frecuentes son la poliposis adenomatosa familiar (PAF) y el cáncer colorrectal hereditario no polipósico (síndrome de Lynch), ambos con transmisión autosómica dominante, que suponen menos del 5% del total de casos de CCR (8,9).

*La poliposis adenomatosa familiar* y sus variantes (síndrome de Gardner, síndrome de Turcot, poliposis adenomatosa familiar atenuada) contribuyen a menos del 1% de CCR. En la forma clásica, aparecen durante la infancia múltiples adenomas colónicos, desarrollando síntomas en la juventud y presentado cáncer de colon en el 90% de los individuos no tratados a la edad de 45 años. La forma atenuada presenta un riesgo similar, pero la edad de presentación es 10 años mayor (10) y es característica su aparición en judíos Ashkenazi (6% de esta población).

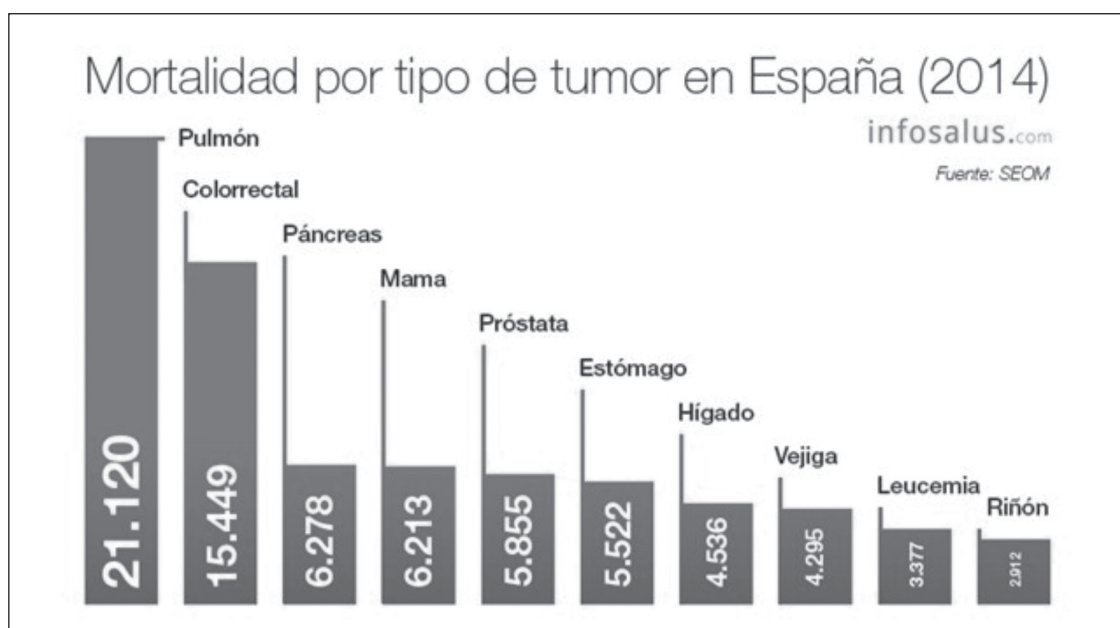


Fig. 1. Mortalidad por cáncer en España (2014). Modificado de Infosalus.com (Fuente: SEOM).



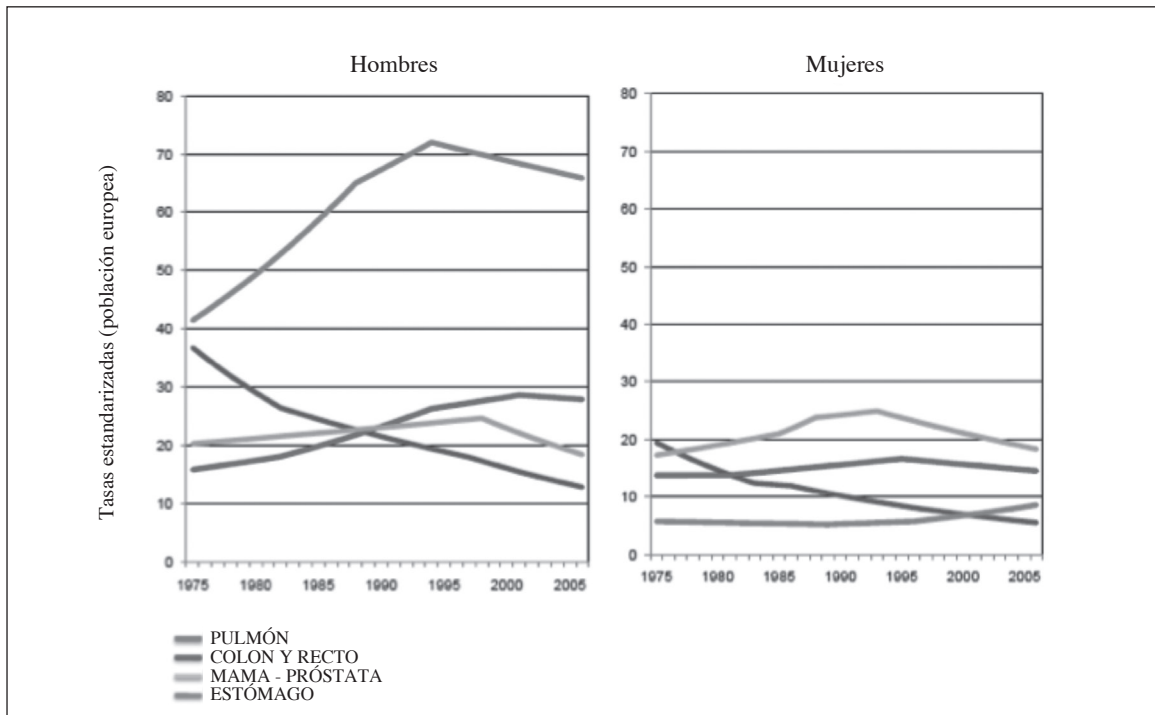


Fig. 2. Tasas de mortalidad en España. Imagen adaptada del artículo “La situación del cáncer en España, 1975-2006”. Centro Nacional de Epidemiología Instituto de Salud Carlos III.

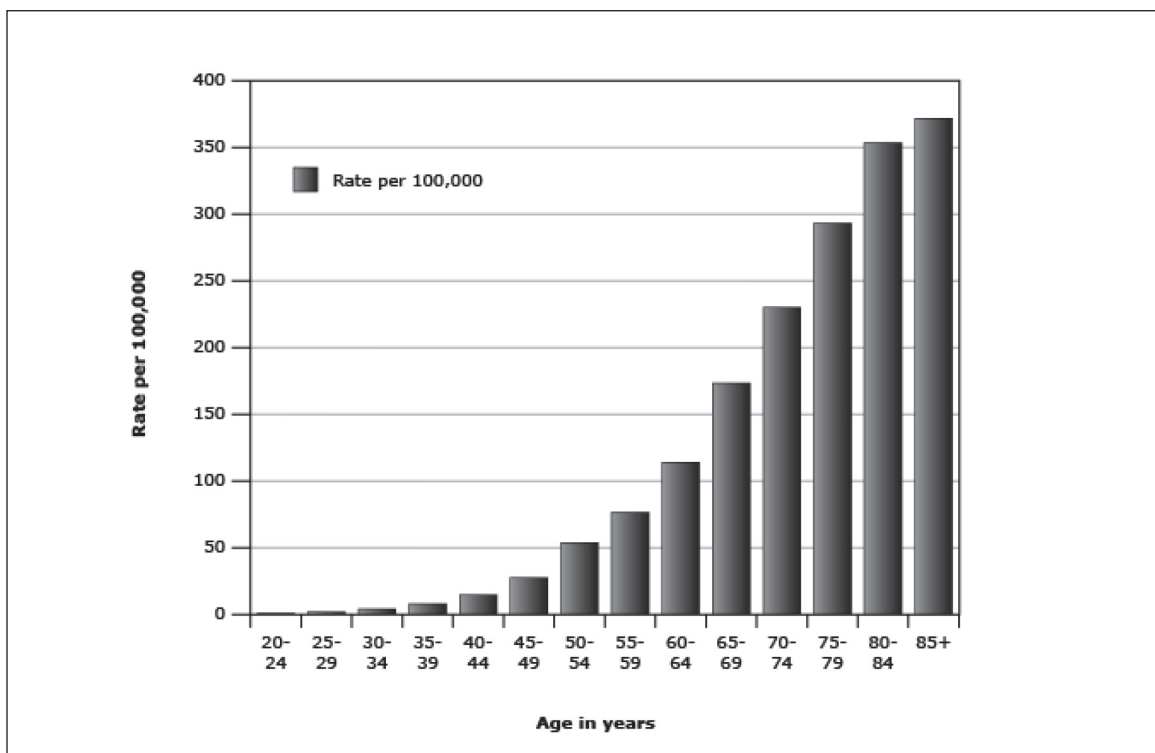


Fig. 3. Aumento progresivo de cáncer con la edad, imagen adaptada de: Pathology and prognostic determinants of colorectal cancer. Uptodate: Mar 23, 2017. Datos de: Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program, 2002-2006. Available online at <http://seer.cancer.gov>.

Estas entidades están causadas por la mutación en el gen de la poliposis adenomatosa familiar localizado en cromosoma 5, dependiendo sus diferentes fenotipos del lugar exacto donde se encuentre la mutación en dicho gen.

*El síndrome de Lynch o cáncer colorrectal hereditario no polipósico* es más común que el anterior, con una incidencia del 1-5% del total de CCR. Se caracteriza por la aparición de neoplasias predominantemente en colon derecho, en torno a la década de los 40 años. Asimismo se asocia con el desarrollo de otros tumores: endometriales, ováricos, gástricos, intestino delgado, sistema hepatobiliar y uroteliales. Este síndrome se debe a la mutación en uno de los genes reparadores hMLH1, hMSH2, hMSH6 o PMS2.

No solo la detección de síndromes genéticos, sino la simple presencia de antecedentes personales o familiares de cáncer colorrectal o pólipos adenomatosos incrementan el riesgo para desarrollar futuros tumores:

- Se ha descrito una incidencia de tumores metacrónicos primarios de colon en 1,5-3% de pacientes en los primeros 5 años tras la cirugía.
- La presencia de pólipos en una colonoscopia mayores de 1cm (especialmente si son múltiples), aumenta el riesgo en torno al 3,5-6,5%.
- Tener un familiar de primer grado con CCR multiplica el riesgo 1,7 veces respecto a la población general, siendo mayor en función del número de familiares afectos y la edad temprana del diagnóstico (11).

*La enfermedad inflamatoria intestinal* tipo colitis ulcerosa es un factor de riesgo para desarrollar CCR con respecto a la población general, siendo la extensión y la duración de la enfermedad los principales determinantes. El riesgo puede llegar a aumentar entre 5-15 veces si existe una afectación extensa, no habiéndose demostrado en los casos de proctitis aislada un incremento significativo del riesgo de CCR (12). Respecto al tiempo de evolución de la enfermedad, es a partir de los 8 años de evolución cuando se ha descrito aumento de la incidencia de tumores, llegando a afectar al cabo de 40 años de pancolitis al 30% de los pacientes.

La evidencia con respecto a la enfermedad de Crohn es mucho más limitada, aunque parece existir un riesgo similar en casos de inflamación extensa (13).

*La radiación abdominal* durante la infancia también aumenta el riesgo de segundas neoplasias abdominales. De hecho se recomienda realización de colonoscopías cada cinco años comenzando a los 10 años de haber recibido la radioterapia o a la edad de 35 años (14).

*La diabetes mellitus* se ha asociado al riesgo de padecer CCR (15). Un reciente metaanálisis que incluía 14 estudios (6 casos y controles y 8 cohortes) estimó que el riesgo de cáncer de colon en diabéticos era un 38% mayor que en el resto de la población, y un 20% mayor para cáncer de recto. Cuando el análisis se realizó en estudios que excluían el tabaco, la obesidad y el ejercicio físico la asociación se mantenía (16). Esta relación

parece deberse al papel de la insulina como factor de crecimiento esencial para la mucosa colónica, por lo que la insulino terapia crónica podría estimular la proliferación tumoral a este nivel (17,18).

*El consumo prolongado de carne roja y alimentos procesados* parece estar asociado a un aumento del riesgo de cáncer colorrectal, sobre todo para los localizados en colon izquierdo. En 2015 la organización mundial de la salud realizó una revisión de la evidencia a partir de la cual se decidió incluir la carne roja o procesada dentro del grupo 1 de carcinógenos (grupo en el que están incluidas sustancias como el asbesto) (19). Cabe descartar que a esta conclusión se llegara a partir de estudios observacionales. Por lo menos dos ensayos clínicos aleatorizados no fueron positivos para confirmar esta hipótesis. Probablemente se necesiten más estudios para entender mejor esta asociación.

*Otros factores* que se han asociado a un incremento de incidencia del CCR son:

- La colestectomía se ha asociado con tumores de colon derecho (20) aunque existe cierta discordancia en la literatura (21).
- El enolismo crónico, particularmente en pacientes con consumo superior a 45 g/día (22) también se ha relacionado, probablemente por su interferencia con la absorción de folato (23).
- La obesidad multiplica la incidencia de CCR 1,5 veces con respecto a pacientes con IMC por debajo de 25, así como aumenta el riesgo de fallecer por esta patología.
- El tabaquismo parece aumentar su incidencia y podría empeorar su pronóstico aumentando la mortalidad de la enfermedad (24).
- Menos conocidos: la enfermedad coronaria cardíaca, anastomosis ureterocólica, acromegalia, consumo elevado de carne roja y caféina, mutaciones en gen BRCA, esófago de Barret, infecciones (*H. pylori*, *S. bovis*, virus JC, VPH, VIH), linfoma Hodgkin tratado.

#### FACTORES PROTECTORES

*Una dieta rica en fibra, frutas y hortalizas* parece disminuir la incidencia de CCR (25) con un riesgo relativo de aproximadamente 0,5. Sin embargo existen ciertas controversias, ya que en un estudio prospectivo de más de 100.000 pacientes no se encontraron diferencias significativas (26), y en un segundo estudio con más de 700.000 pacientes (en el que se incluyó el anterior) se concluyó que comer 800 g de frutas/hortalizas diariamente disminuía el riesgo de cáncer de colon distal pero no proximal (27).

La fibra es otro de los factores que se han involucrado en la patogénesis del cáncer colorrectal (28,29) a pesar de que la evidencia científica tampoco ha alcanzado en todos los casos la significación estadística (30,31).

Los almidones resistentes (destacando el butirato) se han propuesto como agentes quimiopreventivos, sin haberse demostrado su eficacia en ensayo clínico (32).

El ácido fólico ha demostrado inhibir la patogénesis tumoral en diversos tejidos, incluyéndose el colon (33). Sin embargo, su papel protector no está claro y no se ha podido objetivar en los múltiples estudios realizados e incluso en alguno de ellos se ha observado un incremento en la incidencia de CCR al suplementar a la población (34,35).

El calcio en la dieta o mediante su administración en suplementos ha sido estudiado ampliamente por su posible papel preventivo (36). Sin embargo, en el único estudio prospectivo con más de 36.000 mujeres postmenopáusicas en el que se aleatorizó a recibir calcio más vitamina D o placebo no se encontraron diferencias significativas tras 7 años de seguimiento. A pesar de este resultado, se consideró como posible sesgo del ensayo una dosis insuficiente (37) y hoy en día el Colegio Americano de Gastroenterología recomienda suplementos de calcio en la prevención primaria o secundaria.

Otros factores que se han postulado como protectores en CCR son: vitamina B6, magnesio, consumo de ajo y ácidos grasos omega 3, actividad física, antioxidantes... sin tener en el momento actual evidencia suficiente que confirme esta asociación.

La toma de *antiinflamatorios no esteroideos* (AINE) se ha visto tanto en ensayos clínicos aleatorizados como en estudios observacionales que disminuye la incidencia de cáncer y pólipos colónicos. La toma regular de AINE se asocia a una reducción del riesgo entre el 20 y el 40% de adenomas y cáncer colorrectal en una población de riesgo intermedio. Los resultados del ensayo británico que aleatorizaba aspirina frente a placebo, tras realizar un seguimiento durante 20 años presento también tasas de reducción similares entorno al 50% (38). El efecto fue más marcado en cáncer de colon proximal y cuanto más tiempo mantuvieron los pacientes el tratamiento con AINE. En pacientes con síndrome de Lynch se llevó a cabo un ensayo clínico con 861 pacientes aleatorizados a recibir placebo o aspirina 600 mg/día. Con un seguimiento de 55,7 meses; 18 de 427 pacientes en tratamiento con aspirina fueron diagnosticados de cáncer colorrectal frente 30 de 434 que estaban recibiendo placebo (análisis por intención de tratar (HR) 0,63 (95% CI 0,35-1,13, p = 0,12) (39). La toma de aspirina e ibuprofeno probablemente sea efectiva a la hora de disminuir el riesgo en aquellos pacientes con un mayor riesgo de desarrollar cáncer que la población general por presentar defectos en la reparación del DNA (alteración en los genes MLH1, MSH2, MSH6 y PMS2; síndrome de Lynch) (40). La dosis mínima de aspirina para lograr un efecto protector es todavía desconocida y es el objetivo de estudio de un nuevo ensayo clínico en pacientes con síndrome de Lynch.

La *quimiopreención con DFMO* (difluorometilornitina, inhibidor enzimático con acción citotóxica) y sulindaco, ha sido evaluado en un ensayo clínico randomizado aleatorizado (41). Se incluyeron 375 pacientes (con antecedentes

de adenomas colónicos resecaados) y se aleatorizó a recibir tratamiento con DMFO y sulindaco o placebo durante tres años. El ensayo se detuvo en el análisis intermedio ya que se encontró reducción significativa en la tasa de adenomas recurrentes (12 vs. 41%; RR: 0,30) adenomas avanzados (0,7 vs. 8,5%, RR: 0,09), y adenomas múltiples (0,7 vs. 13,2%; RR: 0,06). En este momento hay varios ensayos en familias con poliposis adenomatosa familiar y en pacientes tras tratamiento de cáncer de colon en estadios iniciales que nos ayudarán a establecer el papel de este fármaco dentro de la prevención de cáncer de colon (42).

La *terapia hormonal sustitutiva* combinada en mujeres postmenopáusicas se ha asociado a una reducción en el riesgo de padecer CCR (43). Sin embargo no se recomienda su uso con este fin por considerarse factor de riesgo para el desarrollo de cáncer de mama.

Las *estatinas* han sido estudiadas como factor protector en varios tumores, entre ellos el cáncer de colon, aunque los datos son aún contradictorios (44).

#### TENDENCIA

En EE. UU. su incidencia ha descendido ligeramente entre 1998 y 2006 (45) (alrededor de un 2,4%), mientras en el resto de los países occidentales ha ocurrido lo contrario. En EE. UU. la incidencia de CCR en hombres y mujeres por debajo de los 50 años está descendiendo progresivamente, alrededor de un 2% por año desde 1992 hasta el 2013 (46). Sin embargo algunos registros describen un aumento en la población joven entre los 20-39 años. Aunque la incidencia absoluta sigue estando lejos del grupo de adultos por encima de los 50 años.

Un cambio de tendencia se está viendo en los tumores de colon ascendente/ciego donde el aumento de incidencia ha sido generalizado (47). Este cambio de incidencia podría deberse a que las colonoscopias son más efectivas en prevenir cáncer colorrectal izquierdo que el derecho. Sin embargo, tampoco se puede descartar que tengan comportamientos biológicos diferentes (48,49). En congruencia con la hipótesis anterior, la supervivencia a 5 años ha mejorado significativamente en pacientes diagnosticados de cáncer de colon descendente y transversal, pero no así en tumores proximales (50).

En nuestro país, se objetivó un aumento significativo de la incidencia de cáncer de colon en hombres entre 1983 y 2002. Sin embargo en mujeres se observó tan solo un ligero aumento de la incidencia en algunos registros, mientras que en otros las tasas permanecieron estables durante el periodo de estudio.

#### SUPERVIVENCIA

Globalmente los fallecimientos por cáncer han disminuido progresivamente desde mediados de la década de los 80 en países occidentales, atribuyéndose principalmente a

la mejoría en el diagnóstico precoz y la mayor eficacia de los tratamientos antineoplásicos, destacando el papel de la adyuvancia tras resección del tumor primario.

Las mejores tasas de supervivencia se encuentran en EE. UU. (donde precisamente se ha notificado una menor incidencia), con una supervivencia del 61% a 5 años para todos los pacientes diagnosticados, independientemente del estadio. En contraste, los valores más negativos de supervivencia a 5 años se han descrito en China y países del este de Europa, con un porcentaje global del 30%.

En España el cáncer colorrectal supone la segunda causa de mortalidad en ambos sexos.

Según los datos de GLOBOCAN 2012, el CCR fue responsable en nuestro país del 8,74% de las defunciones por cáncer en hombres, siendo la cifra del informe de GLOBOCAN de 2008 del 12%. En mujeres supone el 15% de los fallecimientos por cáncer, lo que supone la muerte de 8.742 hombres y 5.958 mujeres al año. Las tasas españolas se mantienen por debajo del promedio europeo, pero con una mortalidad ya superior a la de Francia, Italia y Reino Unido (2).

Respecto a la variabilidad provincial dentro del país, es muy baja y similar en ambos sexos, siendo el País Vasco y Girona donde se observan las tasas más altas (Fig.4).

#### ESTADIFICACIÓN DEL CCR

El estadiaje del CCR se realiza en función del sistema TNM (tamaño del tumor, ganglios afectos, metástasis). El TNM refleja de manera muy similar las tasas de supervivencia del cáncer de colon y del de recto por lo que comparten el mismo TNM. En un análisis de casi 110.000 pacientes con cáncer de colon y recto incluidos en el registro *Surveillance Epidemiology and End Results* (SEER) entre los años 1992 y 2004 (51,52) la tasa de supervivencia a 5 años era mucho más alta en aquellos pacientes que tenían T4AN0 (79-6%) en comparación con la de los tumores T4B N0 (58,4%), lo que justificó su separación en la séptima edición en T4A y T4B.

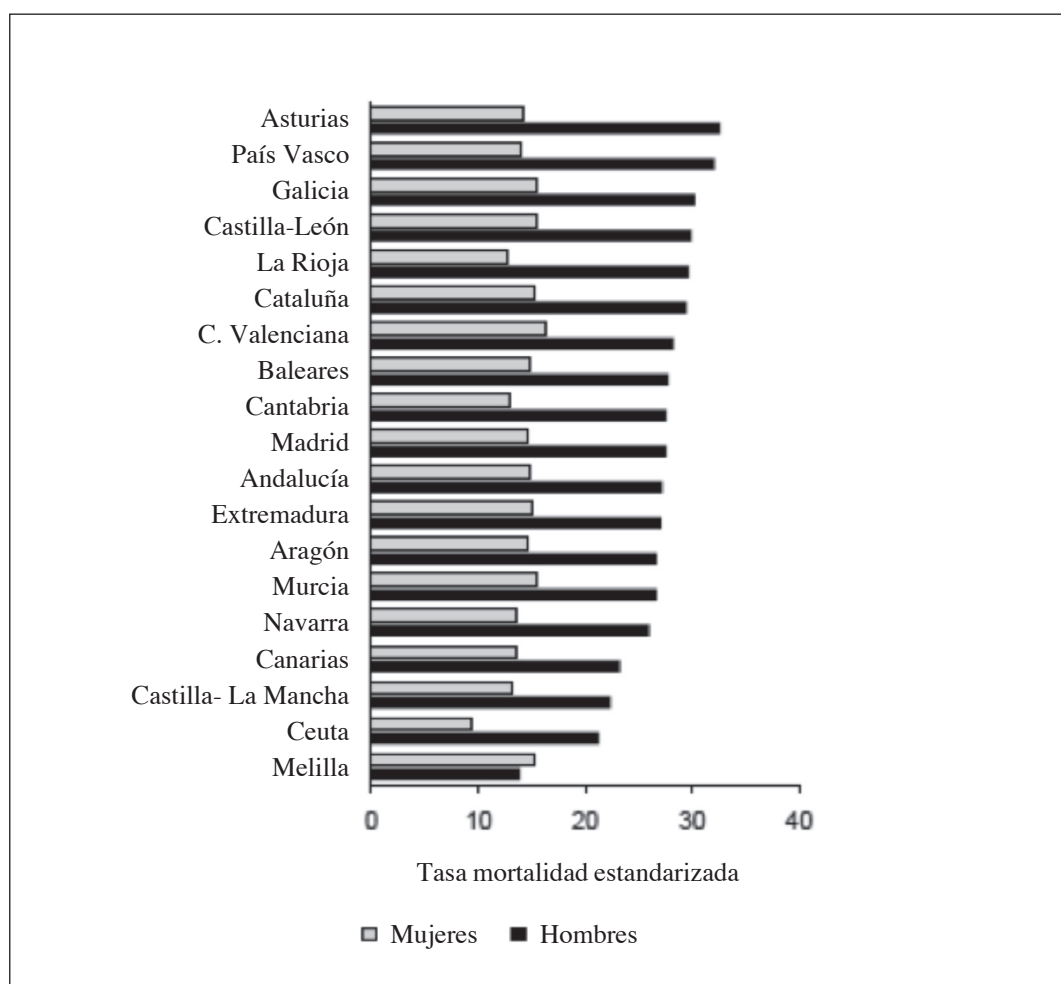


Fig. 4. Mortalidad por cáncer colorrectal por comunidades autónomas en 2002-2006. Imagen adaptada del artículo "La situación del cáncer en España, 1975-2006". Centro Nacional de Epidemiología Instituto de Salud Carlos.

Del mismo modo, el número de ganglios afectados condiciona diferencias significativas en la supervivencia. Los pacientes con un único ganglio afecto (N1a) presentan una supervivencia entre un 5% y un 13% mejor que los pacientes con 2-3 ganglios positivos (N1b), independientemente de la categoría T. Asimismo, los pacientes con 4-6 ganglios afectados (N2a) tienen una mejor supervivencia (5-19% mejor) que los pacientes con 7 o más ganglios (N2b) para cualquier estadio T. La presencia de implantes tumorales en la grasa pericólica o perirrectal o en el mesenterio sin evidencia de tejido linfático residual se clasifica como presencia de depósitos tumorales (N1c) ya que implica un peor pronóstico.

Las metástasis se clasifican como M1a cuando están en solo un sitio o en un órgano (incluyendo los ganglios que se encuentran fuera de la primera región de drenaje del tumor). M1b se considera con metástasis múltiples a distancia. En la octava edición del TNM se incluye como novedad respecto a la anterior edición la categoría M1c, que se refiere a la presencia de carcinomatosis peritoneal, con o sin metástasis en otras localizaciones. Los pacientes con carcinomatosis peritoneal tienen una menor supervivencia global (12,7 vs. 17,6 meses) y menos periodo libre de enfermedad (5,8 vs. 7,2 meses) respecto a aquellos que no tienen (53).

No existen diferencias significativas para los distintos estadios entre los pacientes con cáncer de colon y de recto, excepto para los estadios T2N2a (peor supervivencia en recto que en colon) y T4aN2a (mejor supervivencia en recto que en colon), por lo que se mantiene un sistema de estadificación común para ambos tipos de tumores. En la Tabla I y Tabla II se resumen las definiciones de las diferentes categorías T, N y M y los correspondientes estadios según la 8ª edición del manual de estadificación de la AJCC (54).

*Número de ganglios aislados:* existe una fuerte asociación entre el número de ganglios linfáticos aislados y el pronóstico de los pacientes con cáncer de colon y recto (55-58). En los 109.953 pacientes del SEER el número de ganglios aislados también correlaciona con la probabilidad de supervivencia, especialmente en los tumores T3 (57), por lo que se mantiene la recomendación de aislar y analizar un mínimo de 10-12 ganglios. El mecanismo que justifique esta correlación no está claro, se había sugerido que un mayor número de ganglios aislados nos daría un mejor estadiaje lo que nos permitiría un tratamiento más adecuado; pero recientemente han aparecido varios resultados que van en contra de esta idea (59).

TABLA I  
DEFINICIONES DE LAS CATEGORÍAS T, N Y M DE LOS TUMORES DE COLON Y RECTO

<i>Tumor primario (T)</i>	
Tx	Tumor primario no determinado
T0	No evidencia de tumor primario
Tis	Carcinoma in situ: tumor intraepitelial o invasión de la lámina propia
T1	Tumor que invade la submucosa
T2	Tumor que invade la muscular propia
T3	Tumor que sobrepasa la muscular propia e invade los tejidos pericólicos
T4a	Tumor que sobrepasa la superficie del peritoneo visceral
T4b	El tumor invade directamente o se encuentra adherido a estructuras u órganos vecinos*
<i>Ganglios linfáticos regionales (N)</i>	
Nx	Ganglios linfáticos no evaluados
N0	Ausencia de metástasis ganglionares
N1a	Metástasis en 1 ganglio linfático
N1b	Metástasis en 2-3 ganglios linfáticos
N1c	Implantes tumorales en subserosa, mesenterio o tejidos pericólicos no peritoneizados, sin evidencia de ganglio linfático residual
N2a	Metástasis en 4-6 ganglios linfáticos
N2b	Metástasis en 7 o más ganglios linfáticos

*Nota: la presencia de un implante tumoral satélite en la grasa pericólica sin evidencia de ganglio linfático residual puede deberse a invasión discontinua del tumor primario, invasión venosa con extensión extravascular (V1/2) o la afectación masiva de un ganglio linfático (N1/2). Estos nódulos se deben contabilizar de forma separada en la definición de categoría N, mientras que la invasión discontinua o la invasión venosa se deben describir dentro de la categoría de depósitos tumorales.*

TABLA I  
DEFINICIONES DE LAS CATEGORÍAS T, N Y M DE LOS TUMORES DE COLON Y RECTO

<i>Metástasis a distancia (M)</i>	
M0	Ausencia de metástasis a distancia
M1a	Metástasis confinadas a un solo órgano o localización
M1b	Metástasis en más de un órgano o localización o diseminación peritoneal
M1c	Metástasis en el peritoneo, identificadas solas o con otras metástasis a nivel de los órganos
<i>Grado histológico (G)</i>	
Gx	Grado histológico no establecido
G1	Tumores bien diferenciados
G2	Tumores moderadamente diferenciados
G3	Tumores pobremente diferenciados
G4	Tumores indiferenciados (corresponden al tipo histológico de carcinomas indiferenciados)
<i>Nota: habitualmente los tumores G1 y G2 se agrupan bajo el epígrafe de tumores de bajo grado, y los G3 y G4 como tumores de alto grado.</i>	
<i>Tumor residual (R)</i>	
R0	Resección completa con márgenes histológicamente negativos
R1	Resección incompleta con márgenes histológicamente afectados tras la resección del tumor
R2	Resección incompleta con márgenes macroscópicamente afectados o enfermedad macroscópica residual tras la resección

TABLA II

ESTADIOS AJCC PARA CÁNCER DE COLON Y RECTO EN FUNCIÓN DE LAS DISTINTAS CATEGORÍAS TNM

<i>Estadio</i>	<i>T</i>	<i>N</i>	<i>M</i>	<i>Dukes</i>	<i>MAC</i>
0	Tis	N0	M0	-	-
I	T1	N0	M0	A	A
	T2	N0	M0	A	B1
IIA	T3	N0	M0	B	B2
IIB	T4a	N0	M0	B	B2
IIC	T4b	N0	M0	B	B3
IIIA	T1-T2	N1/N1c	M0	C	C1
	T1	N2a	M0	C	C1
	T3-T4a	N1/N1c	M0	C	C2
IIIB	T2-T3	N2a	M0	C	C1/C2
	T1-T2	N2b	M0	C	C1
	T4a	N2a	M0	C	C2
IIIC	T3-T4a	N2b	M0	C	C2
	T4b	N1-N2	M0	C	C3
	Cualquier T	Cualquier N	M1a	-	-
IVB	Cualquier T	Cualquier N	M1b	-	-
IVC	Cualquier T	Cualquier N	M1C	-	-

*Nota: cTNM se refiere a la clasificación clínica. pTNM se refiere a la clasificación patológica. El prefijo y se refiere a la clasificación de tumores que han recibido tratamiento neoadyuvante. El prefijo r se reserva para la estadificación de pacientes que han recidivado.*

Se han postulado otras teorías como que pueda ser secundario a una mejor cirugía o que los pacientes a los que más fácilmente se les aíslan los ganglios son aquellos que presentan un sistema inmune más potente y por tanto un mejor pronóstico...

Otro nuevo cambio en esta 8ª edición AJCC considera los nidos tumorales menores de 0,2 mm (micrometástasis) como verdaderas metástasis linfáticas ya que se ha demostrado que tienen un peor pronóstico. Varios estudios entre ellos un metaanálisis (60) describe la disminución de la supervivencia en aquellos pacientes con micrometástasis en ganglios con regionales (ganglios positivos con inmunohistoquímica o PCR).

#### FACTORES PRONÓSTICOS

- *CEA*: la determinación por encima de  $\geq 5,0$  ng/ml tiene un peor pronóstico independientemente del estadio (61).
- *Grado de regresión tumoral (GRT)*: la respuesta patológica al tratamiento neoadyuvante es un factor pronóstico fundamental en los pacientes con cáncer de recto tratados con quimio-radioterapia preoperatoria. Aquellos pacientes que alcanzan una respuesta patológica completa o casi completa presentan un menor riesgo de recidiva de la enfermedad. Para su clasificación se propone una escala de cuatro categorías: GRT 0 = no células tumorales viables (respuesta completa); GRT 1 = células tumorales aisladas o pequeños grupos de células (respuesta moderada); GRT 2 = carcinoma residual en el seno de fibrosis (respuesta mínima); GRT 3 = mínima reducción tumoral con neoplasia residual extensa (pobre respuesta).
- *Margen de resección circunferencial (MRC)*: el examen minucioso del margen de resección es especialmente relevante en los segmentos de colon y recto no recubiertos por peritoneo y, sobre todo, en los tercios medio e inferior del recto en los que toda la superficie de la pieza debe considerarse como MRC por estar completamente desprovistos de peritoneo. En los tumores de recto resecados mediante una extirpación total del mesorrecto es la propia fascia mesorrectal la que debe representar el MRC y su examen cuidadoso por el patólogo determinará si la resección ha sido o no adecuada. Además debe medirse y expresarse en mm la menor distancia del tumor a dicha fascia a lo largo de todo el MRC de la pieza. Distancias menores de 1 mm se acompañan de un incremento significativo del riesgo de recidiva local.

#### CORRESPONDENCIA:

Juan Carlos Cámara Vicario  
 Unidad de Oncología Médica  
 Hospital Universitario Fundación Alcorcón  
 C/ Budapest, 1  
 28922 Alcorcón, Madrid  
 e-mail: jccamara@fhacorcon.es

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2017. *CA Cancer J Clin* 2017;67:7-30.
2. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program, 2002-2006. Available at: <http://seer.cancer.gov>
3. Ferlay J, E. Steliarova-Foucher A, Lortet-Tieulent J, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer* 2013;49:1374-403.
4. Lindsey A. Torre, MSPH1; Global Cancer Statistics, 2012, *CA Cancer. J Clin* 2015;65:87-10.
5. Wei EK, Giovannucci E, Wu K, et al. Comparison of risk factors for colon and rectal cancer. *Int J Cancer* 2004;108:433.
6. Singh KE, Taylor TH, Pan CG, et al. Colorectal cancer incidence among young adults in California. *J Adolesc Young Adult Oncol* 2014;3(4):176-84.
7. Tawadros PS, Paquette IM, Hanly AM, et al. Adenocarcinoma of the rectum in patients under age 40 is increasing: impact of signet-ring cell histology. *Dis Colon Rectum* 2015;58(5):474-8.
8. Lynch HT, Smyrk TC, Watson P, et al. Genetics, natural history, tumor spectrum, and pathology of hereditary nonpolyposis colorectal cancer: an updated review. *Gastroenterology* 1993;104:1535.
9. Ponz de León M, Sassatelli R, Benatti P, et al. Identification of hereditary nonpolyposis colorectal cancer in the general population. The 6-year experience of a population-based registry. *Cancer* 1993;71:3493.
10. Burt RW, DiSario JA, Cannon-Albright L. Genetics of colon cancer: impact of inheritance on colon cancer risk. *Annu Rev Med* 1995;46:371.
11. Winawer SJ, Zauber AG, Gerdes H, et al. Risk of colorectal cancer in the families of patients with adenomatous polyps. National Polyp Study Workgroup. *N Engl J Med* 1996;110:331.
12. Ekblom A, Helmick C, Zack M, et al. Ulcerative colitis and colorectal cancer. A population-based study. *N Engl J Med* 1990;323:1228.
13. Gillen CD, Walmsley RS, Prior, P, et al. Ulcerative colitis and Crohn's disease: a comparison of the colorectal cancer risk in extensive colitis. *Gut* 1994;35:1590.
14. Henderson TO, Oeffinger KC, et al. Secondary gastrointestinal cancer in childhood cancer survivors: a cohort study. *Ann Intern Med* 2012;156:757.
15. Karahalios A, English DR, Simpson JA. Weight change and risk of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Am J Epidemiol* 2015;181:832-45.
16. Larsson SC, Orsini N, Wolk A. Diabetes mellitus and risk of colorectal cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:1679-87.
17. Watkins LF, Lewis LR, Levine AE. Characterization of the synergistic effect of insulin and transferrin and the regulation of their receptors on a human colon carcinoma cell line. *Int J Cancer* 1990;45:372-5.
18. Dehal AN, Newton CC. Impact of diabetes mellitus and insulin use on survival after colorectal cancer diagnosis: the Cancer Prevention Study-II Nutrition Cohort. *J Clin Oncol* 2012;30:53-9.
19. Bouvard V, Loomis D, Guyton KZ, et al. Carcinogenicity of consumption of red and processed meat. *Lancet Oncol* 2015;16:1599-600.
20. Reid FD, Mercer PM, Harrison M, et al. Cholecystectomy as a risk factor for colorectal cancer: a meta-analysis. *Scand J Gastroenterol* 1996;31:160-9.
21. Todoroki I, Friedman GD, Slatery ML, et al. Cholecystectomy and the risk of colon cancer. *Am J Gastroenterol* 1999;94:41-6.
22. Cho E, Smith-Warner SA, Ritz J, et al. Alcohol intake and colorectal cancer: a pooled analysis of 8 cohort studies. *Ann Intern Med* 2004;140:603-13.
23. Harnack L, Jacobs DR, Nicodemus K, et al. Relationship of folate, vitamin B-6, vitamin B-12 and methionine intake of incidence of colorectal cancers. *Nutr Cancer* 2002;43:152-8.

24. Botteri E, Iodice S, Bagnardi V, et al. Smoking and colorectal cancer: a meta-analysis. *JAMA* 2008;300:2765-78.
25. Terry P, Giovannucci E, Michels KB, et al. Fruit, vegetables, dietary fiber, and risk of colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:525-33.
26. Michels KB, Giovannucci E, Joshipura KJ, et al. Prospective study of fruit and vegetable consumption and incidence of colon and rectal cancers. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:1740-52.
27. Koushik A, Hunter DJ, Spiegelman D, et al. Fruits, vegetables, and colon cancer risk in a pooled analysis of 14 cohort studies. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:1471-83.
28. Larsson SC, Giovannucci E, Bergkvist L, et al. Whole grain consumption and risk of colorectal cancer: a population-based cohort of 60,000 women. *Br J Cancer* 2005;92:1803-7.
29. Dahm CC, Keogh RH, Spencer EA, et al. Dietary fiber and colorectal cancer risk: a nested case-control study using food diaries. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:614-26.
30. Beresford SA, Johnson KC, Ritenbaugh C, et al. Low-fat dietary pattern and risk of colorectal cancer: the Women's Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial. *JAMA* 2006;295:643-54.
31. Park Y, Hunter DJ, Spiegelman D, et al. Dietary fiber intake and risk of colorectal cancer: a pooled analysis of prospective cohort studies. *JAMA* 2005;294:2849-57.
32. Williams EA, Coxhead JM, Mathers JC. Anti-cancer effects of butyrate: use of micro-array technology to investigate mechanisms. *Proc Nutr Soc* 2003;62:107-15.
33. Choi SW, Mason JB. Folate and carcinogenesis: an integrated scheme. *J Nutr* 2000;130:129-32.
34. Cole BF, Baron JA, Sandler RS, et al. Folic acid for the prevention of colorectal adenomas: a randomized clinical trial. *JAMA* 2007;297:2351-9.
35. Logan RF, Grainge MJ, Shepherd VC, et al. Aspirin and folic acid for the prevention of recurrent colorectal adenomas. *Gastroenterology* 2008;134:29-38.
36. Shaukat A, Scouras N, Schünemann HJ. Role of supplemental calcium in the recurrence of colorectal adenomas: a metaanalysis of randomized controlled trials. *Am J Gastroenterol* 2005;100:390-4.
37. Wactawski-Wende J, Kotchen JM, Anderson GL, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2006;354:684-96.
38. Rothwell PM, Wilson M, Elwin CE, et al. Long-term effect of aspirin on colorectal cancer incidence and mortality: 20-year follow-up of five randomized trials. *Lancet* 2010;376:1741-50.
39. Burn J, Gerdes AM, Macrae F, et al. Long-term effect of aspirin on cancer risk in carriers of hereditary colorectal cancer: an analysis from the CAPP2 randomised controlled trial. *Lancet* 2011;378:2081-7.
40. Ait Ouakrim D, Dashti SG, Chau R, et al. Aspirin, Ibuprofen, and the Risk of Colorectal Cancer in Lynch Syndrome. *J Natl Cancer Inst* 2015;107(9).
41. Meyskens FL Jr, McLaren CE, Pelot D, et al. Difluoromethylornithine plus sulindac for the prevention of sporadic colorectal adenomas: a randomized placebo-controlled, double-blind trial. *Cancer Prev Res (Phila)* 2008;1:32-8.
42. Laukaitis CM, Gerner EW. DFMO: targeted risk reduction therapy for colorectal neoplasia. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2011;25(4-5):495-506.
43. Grodstein F, Newcomb PA, Stampfer MJ. Postmenopausal hormone therapy and the risk of colorectal cancer: a review and meta-analysis. *Am J Med* 1999;106:574.
44. Coogan PF, Smith J, Rosenberg L. Statin use and risk of colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:32.
45. Edwards BK, Ward E, Kohler BA, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2006, featuring colorectal cancer trends and impact of interventions (risk factors, screening, and treatment) to reduce future rates. *Cancer* 2010;116:544-73.
46. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program. SEER\*Stat database: Incidence-SEER 9 Regs Research data with Delay-adjustment, Malignant only, Nov 2015 Sub (1975-2013) ,Katrina/Rita Population Adjustment.-Linked To County Attributes-Total US, 1969-2014 Counties. Bethesda, MD: National Cancer Institute, Division of Cancer Control and Population Sciences, Surveillance Research Program, Surveillance Systems Branch; 2016. Available at: <https://seer.cancer.gov/data/seerstat/nov2015/>
47. Howe HL, Wu X, Ries LA, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2003, featuring cancer among U.S. Hispanic/Latino populations. *Cancer* 2006;107:1711-42.
48. Mamazza J, Gordon PH. The changing distribution of large intestinal cancer. *Dis Colon Rectum* 1982;25:558-62.
49. Vukasin AP, Ballantyne GH, Flannery JT, et al. Increasing incidence of cecal and sigmoid carcinoma. Data from the Connecticut Tumor Registry. *Cancer* 1990;66:2442-9.
50. Kawazuma Y, Tanaka H, Tsukuma H, et al. Improvement of survival over time for colon cancer patients by anatomical sub-sites. *Jpn J Cancer Res* 1999;90:705-10.
51. Gunderson LL, Jessup JM, Sargent DJ, et al. Revised tumor and node categorization for rectal cancer based on surveillance, epidemiology, and end results and rectal pooled analysis outcomes. *J Clin Oncol* 2010;28:256-63.
52. Gunderson LL, Jessup JM, Sargent DJ, et al. Revised TN categorization for colon cancer based on national survival outcomes data. *J Clin Oncol* 2010;28:264-71.
53. Franko J, Shi Q, Goldman CD, et al. Treatment of colorectal peritoneal carcinomatosis with systemic chemotherapy: a pooled analysis of north central cancer treatment group phase III trials N9741 and N9841. *J Clin Oncol* 2012;30:263-7.
54. Amin MB, Greene FL, Edge S, et al., editors. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th ed. New York: Springer; 2016.
55. Tepper JE, O'Connell MJ, Niedzwiecki D, et al. Impact of number of nodes retrieved on outcome in patients with rectal cancer. *J Clin Oncol* 2001;19:157-63.
56. Joseph NE, Sigurdson ER, Hanlon AL, et al. Accuracy of determining nodal negativity in colorectal cancer on the basis of the number of nodes retrieved on resection. *Ann Surg Oncol* 2003;10:213-8.
57. Le Voyer TE, Sigurdson ER, Hanlon AL, et al. Colon cancer survival is associated with increasing number of lymph nodes analyzed: A secondary survey of intergroup trial INT-0089. *J Clin Oncol* 2003;21:2912-9.
58. Berger AC, Sigurdson ER, LeVoyer T, et al. Colon cancer survival is associated with decreasing ratio of metastatic to examined lymph nodes. *J Clin Oncol* 2005;23:8706-12.
59. Budde CN, Tsikitis VL, Deveney KE, et al. Increasing the number of lymph nodes examined after colectomy does not improve colon cancer staging. *J Am Coll Surg* 2014;218:1004-11.
60. Rahbari NN, Bork U, Mutschall E, et al. Molecular detection of tumor cells in regional lymph nodes is associated with disease recurrence and poor survival in node-negative colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol* 2012;30:60-70.
61. Thirunavukarasu P, Talati C, Munjal S, et al. Effect of incorporation of pretreatment serum carcinoembryonic antigen levels into AJCC staging for colon cancer on 5-year survival. *JAMA Surg* 2015;150:747-55.



# Identificación del cáncer hereditario de colon no polipósico: síndrome de Lynch

T. CALDÉS LLOPIS

*Laboratorio de Oncología Molecular. Hospital Clínico San Carlos. IdISSC. CIBERONC. Madrid*

## RESUMEN

El cáncer hereditario de colon no polipósico/síndrome de Lynch (HNPCC/LS) es un síndrome hereditario autosómico dominante, el cual confiere un mayor riesgo de desarrollar cáncer colorrectal, así como de otros tumores extracolónicos. Este síndrome se produce como consecuencia de mutaciones en los genes reparadores hMLH1, hMSH2, hMSH6 y hPMS2, hPMS1 y EPCAM. Las bases genéticas del síndrome de HNPCC/LS están relacionadas con la inestabilidad a microsatélites (MSI). Se presenta una estrategia para la selección de pacientes, pertenecientes a familias sospechosas HNPCC/LS, en los que se debe hacer el estudio genético. Para ello se sigue un algoritmo diferente según sea la clasificación clínica de estas familias. En familias que cumplen los criterios de Ámsterdam I y II, se recomienda como primer paso para seleccionar las familias para el análisis genético, el estudio de la IHC de las proteínas MLH1, MSH2, MSH6 y PMS2 y el estudio de inestabilidad a microsatélites (MSI).

El test genético es una opción diagnóstica que, potencialmente, puede ser de gran utilidad clínica para las familias con síndrome HNPCC/LS. La identificación de una mutación patogénica permite seleccionar a los familiares portadores sanos que pueden beneficiarse de los diversos protocolos de seguimiento y/o medidas profilácticas, evitando los costes y molestias derivadas de las mismas a los familiares no portadores. Por otro lado desde el punto de vista del tratamiento a aplicar, el reconocimiento de estas formas hereditarias es también importante ya que la respuesta en los casos hereditarios es diferente a los no hereditarios.

**PALABRAS CLAVE:** Inmunohistoquímica (IHC) Inestabilidad a microsatélites (MSI). Mutaciones de los genes reparadores (MMR). Cáncer hereditario de colon no polipósico (HNPCC). Síndrome de Lynch (LS). hMLH1. hMSH2. hMSH6.

## INTRODUCCIÓN

El cáncer colorrectal es el tercer cáncer más frecuente tanto en mujeres como en hombres, constituyendo la segunda causa más común de muerte por cáncer en el

## ABSTRACT

*Colorectal cancer (CRC) is one of the most common neoplasms and a leading cause of death related to cancer worldwide. Hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC/LS) is an autosomal dominant inherited cancer susceptibility syndrome which confers an increased risk for colorectal cancer and endometrial cancer at a young age. It also entails an increased risk of a variety of other tumors, such as ovarian, gastric, uro-epithelial and biliary tract cancer. The underlying pathogenic mutation lies in one of the five known DNA mismatch repair genes (MSH2, MLH1, MSH6, PMS1, PMS2, or EPCAM).*

*An accurate algorithm is essential for effective molecular diagnosis of hereditary CRC. MSI analysis and immunostaining for MLH1, MSH2 and MSH6 were used for detecting MMR deficiency in the patients. This study suggests that both analyses are useful for selecting high-risk patients because most MLH1, MSH2 and MSH6 gene carriers will be detected by this two-step approach. This practical method should have immediate application to the clinical work out of patients with inherited colorectal cancer syndromes.*

**KEY WORDS:** *Immunohistochemistry (IHC). Microsatellite instability (MSI). DNA mismatch repair genes (MMR). Hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC). Lynch syndrome (LS). hMLH1. hMSH2. hMSH6.*

mundo occidental (1). Como mínimo un 5% de la población desarrollará un tumor colorrectal, pudiéndose incrementar este número debido al aumento de expectativas de vida. En Estados Unidos se diagnosticaron 132.700 casos nuevos y 49.700 muertes en el año 2015 (2). En

España, en el año 2012 se detectaron 215.534 nuevos casos (3). El número total de los cánceres colorrectales se ha incrementado en los últimos años. Este incremento se debe no solo a la mejora en la recogida de casos por los registros de cáncer sino también al envejecimiento de la población. A pesar de los avances en el diagnóstico, cirugía y tratamiento, la supervivencia media a los 5 años sigue siendo del 40%.

El CCR es una enfermedad multifactorial interviniendo en su desarrollo tanto factores genéticos como medioambientales. En el cáncer colorrectal esporádico representa entre un 70-80% de todos los tumores colorrectales, mientras el resto 20-30% tienen un componente hereditario (4). Sin embargo, el síndrome de cáncer hereditario representa solamente una pequeña fracción alrededor del 3-5% (Fig. 1).

En el siglo xx, antes del descubrimiento de los defectos genéticos responsables, los síndromes de cáncer hereditarios se identificaban como predisposición familiar a cierta agregación de cánceres. Una de estas agregaciones en las que se diagnosticaban cáncer de colon, estómago y endometrio fue encontrada en dos familias grandes por Lynch y sus colaboradores en 1966 y se le designó con el nombre de síndrome de cáncer familiar (5). Más tarde se le llamó cáncer colorrectal hereditario no polipósico (HNPCC), para diferenciarlo de la otra forma de cáncer hereditario, la poliposis adenomatosa familiar (FAP). En 1984 se propuso el término de "síndrome de Lynch" (LS) y desde entonces se usa (6). El SL representa el 3% de todos los CCR y sus características son la edad temprana de diagnóstico la presencia de varios tumores primarios y el riesgo elevado de distintos tipos de cáncer (%).

#### BASES GENÉTICAS DEL SÍNDROME DE LYNCH

En la década de los noventa se asociaron las mutaciones en los genes reparadores (MMR) de los errores de replicación del ADN como causa principal del LS. La función de estos genes es mantener la fidelidad del

ADN en su replicación corrigiendo los desapareamientos erróneos producidos por pequeñas inserciones o deleciones. La no reparación de estos errores resulta en un acumulo de mutaciones que a menudo terminan en un proceso carcinogénico. La mutación germinal en estos genes es necesaria para que se diagnostique el síndrome de Lynch, pero además se necesita una segunda alteración a nivel somático que comprometa la función del complejo MMR para que se manifieste el LS fenotípicamente (7,8). MLH1, MSH2, MSH6, PMS1 y PMS2 son los genes que producen las proteínas MMR. El 80-90% del LS se atribuye a mutaciones en MLH1 y MSH2, el resto entre un 10-20% se atribuyen a las mutaciones en MSH6 y PMS2 y una pequeña proporción se atribuyen a mutaciones en EPCAM. Las deleciones en el extremo 3' de EPCAM producen hipermetilación del promotor de MSH2 produciendo un fenotipo similar al LS (9,10).

No todas las familias de alto riesgo se clasifican como LS. Durante años se han utilizado distintas estrategias para localizar los genes implicados. La secuenciación masiva de nueva generación (NGS) ha permitido identificar nuevos genes de alta penetrancia que explican la agregación de CCR en estas familias de riesgo (11). A pesar de este progreso, la etiología genética del cáncer colorrectal familiar tipo X (FCCX) permanece desconocida.

#### SÍNDROME DE LYNCH Y CÁNCER COLORRECTAL ESPORÁDICO

Defectos en el sistema MMR producen mutaciones en secuencias repetitivas localizada en genes implicados en el cáncer y conocidas como microsatélites. El mal funcionamiento del mecanismo MMR produce inestabilidad de microsatélites (MSI). El defecto en los genes MMR puede ser debido a mutaciones (LS) o secundario a la hipermetilación del promotor de MLH1 (cambio somático que ocurre en el CCR esporádico). La MSI se caracteriza por la expansión o contracción de estas secuencias repetitivas (microsatélites) localizadas principalmente en zonas

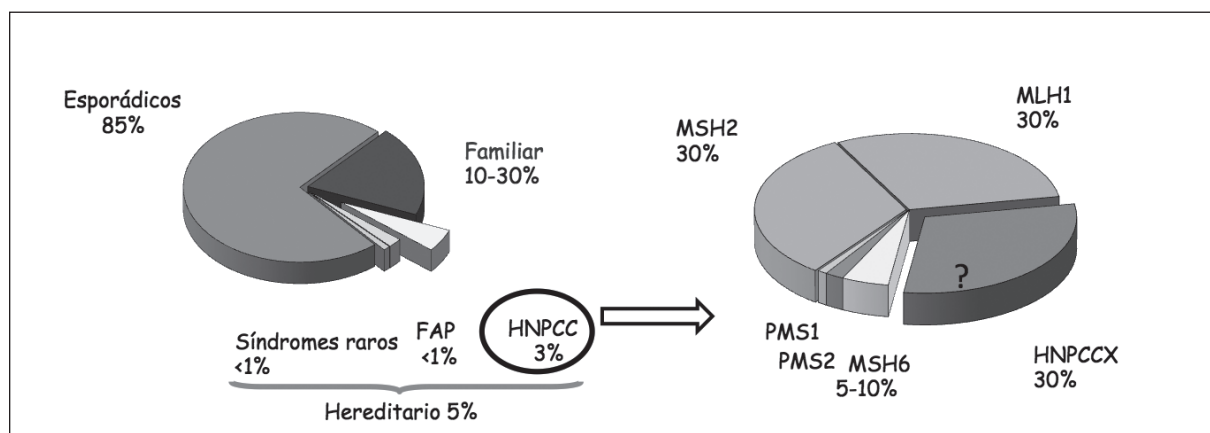


Fig. 1. Frecuencia de los tumores colorrectales.

intrónicas. El 90% de los tumores de pacientes con LS y mutación en los genes MMR tienen inestabilidad a microsatélites frente a solo un 10% de los tumores esporádicos (12). El LS implica tener mutación en uno de los genes MMR pero la inmunohistoquímica de las proteínas MMR hecha en el tumor identifica la ausencia o presencia de estas proteínas, pero cuando ocurre esto no se puede saber si esa ausencia es por mutación germinal o por metilación somática del gen. En el caso de MLH1 es por metilación somática del promotor y esto ocurre en un 10% de los CCR esporádicos (13). En el caso de MSH2 la metilación es por mutación del gen EPCAM. La metilación en la región promotora de MLH1 o MSH2 produce pérdida de expresión de la proteína y por lo tanto proteína no funcional, en el caso tumores con metilación en el promotor de MLH1 se les considera como tumores de fenotipo metilador y son causados por las mutaciones en el gen BRAF principalmente localizadas en el codón 600. Por lo tanto la presencia de mutación en BRAF en un tumor colorrectal con MSI-H significa que no se puede clasificar como LS (14).

#### ESPECTRO CLÍNICO DEL SÍNDROME DE LYNCH

El LS es un desorden autosómico dominante con expresividad variable siendo el CCR la mayor conse-

cuencia clínica (15), los pacientes con LS tienen un mayor riesgo de tumores extracolónicos, además este riesgo varía según el gen implicado y las interacciones medio ambientales.

Al principio, el LS se diagnosticaba solo por criterios clínicos en los que se excluía la FAP. En el año 1990 el ICG-HNPCC (grupo internacional) establece los criterios de Ámsterdam I (16). Posteriormente, fueron revisados como Ámsterdam II incluyendo tumores extracolónicos (17). Ambos criterios sirven para seleccionar familias de alto riesgo con una sensibilidad del 60 y 70%, pero ninguno de los dos es óptimo para identificar pacientes con LS (18,19). Más tarde se establecen unos criterios nuevos los de Bethesda en los que se tienen en cuenta la MSI y/o la inmunohistoquímica de las proteínas MMR (20,21) (Tabla I).

Aunque el término HNPCC se usa intercambiable con el LS, es muy importante recordar que HNPCC es un diagnóstico clínico (para los pacientes o familias que cumplen criterios de Ámsterdam I y II) mientras el diagnóstico de LS requiere la presencia de mutación germinal confirmada en uno de los genes MMR implicados en el LS (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM).

Existe también un síndrome de Lynch Like (LLS) el cual describe alteraciones moleculares o bien MSI o ausencia de expresión de alguna proteína MMR sin mutación germinal en los genes MMR pero con mutación somática (22).

TABLA I  
CRITERIOS CLÍNICOS PARA LA SELECCIÓN DE LAS FAMILIAS HNPCC/LS

<i>Historia personal y/o familiar de cáncer</i>
<i>Ámsterdam I</i>
–Tres familiares con cáncer colorrectal, uno de ellos en primer grado de los otros dos
–Al menos dos generaciones afectadas
–Al menos uno de los cánceres colorrectales diagnosticado antes de los 50 años
–Haber descartado FAP
–Los tumores deben verificarse mediante estudio anatomopatológico
<i>Ámsterdam II</i>
–Al menos tres familiares con un cáncer asociado a HNPCC (colorrectal, endometrio, intestino delgado, uréter o pelvis renal), uno de ellos en primer grado de los otros dos
–Al menos dos generaciones afectadas
–Al menos uno de los cánceres diagnosticado antes de los 50 años
–Haber descartado FAP
–Los tumores deben verificarse mediante estudio anatomopatológico
<i>Directrices de Bethesda revisadas</i>
–Individuos de familias que cumplen criterios de Ámsterdam
–Individuos con cáncer colorrectal a edad < 50 años
–Cáncer colorrectal con histología MSI-H diagnosticado en un paciente con menos de 60 años de edad
–Carcinoma colorrectal diagnosticado en uno o más familiares de primer grado con un tumor relacionado con el HNPCC, con uno de los diagnósticos a una edad inferior a los 50 años
–Carcinoma colorrectal en dos o más familiares de primer o segundo grado con un tumor relacionado con el HNPCC, independientemente de la edad

*Tumores asociados al LS: tumor de colon, endometrio, ovario, estómago, intestino delgado, páncreas, tracto biliar, cerebro, glándula sebácea y kerato acantoma.*

Síndrome de Muir-Torre es una variante rara del LS, se caracteriza por alta incidencia de tumores de la glándula sebácea. Estos pacientes tienen cambios principalmente en el gen MSH2 (23,24). Síndrome de Turcot se caracteriza porque las familias y/o pacientes tienen CCR y tumores cerebrales. Sin embargo, este síndrome no es una entidad independiente ya que se presenta tanto en las familias LS como en las FAP (25).

El síndrome de deficiencia constitucional MMR se refiere a los pacientes/familias con mutaciones bialélicas en los genes MMR y se caracteriza por las manchas de café con leche y alta incidencia de tumores asociados al LS así como tumores hematológicos y de cerebro (26).

Familial colorectal cancer type X (FCCX) se refiere a casos de familias con criterios de Ámsterdam I pero que no presentan MSI. La edad media de diagnóstico de los tumores coloretales es superior a la edad media de los del LS y el riesgo de tumores extracolónicos es el mismo que el de la población general.

#### ESTRATEGIA DIAGNÓSTICA PARA EL SÍNDROME DE LYNCH

El diagnóstico del síndrome de Lynch requiere la identificación de una mutación germinal en uno de los genes MMR. Debido a que el CCR es el más frecuente en este síndrome y además sabemos que uno de cada 35 pacientes con CCR tiene LS, hoy en día se considera importante hacer el estudio genético a todos los CCR diagnosticados nuevos, ya que se puede reducir la mor-

bilidad y mortalidad de los parientes de pacientes con LS (27,28). Sin embargo, hay preocupaciones en relación al coste efectividad y a la viabilidad de este test genético universal. Por lo tanto, es muy importante identificar aquellos casos con mayor probabilidad de diagnóstico de LS y hacer el test genético solo en ellos. La figura 2 muestra el algoritmo universal para el diagnóstico de LS.

La estrategia tradicional que se sigue normalmente, depende de los criterios clínico patológicos (Ámsterdam I/II y Bethesda) y de modelos computacionales de riesgo de CCR (MMRpredict, MMRpro y PREMM) (18,29,30) pero ninguno de estos modelos han sido consistentemente exitosos en la identificación de LS.

Cada vez hay más evidencia que el estudio molecular para el LS en los pacientes diagnosticados de CCR a una edad < 70 años supone un beneficio clínico y un gasto sufragable con una sensibilidad del 83% y una especificidad del 89% (31,32). La pérdida de la proteína MLH1 normalmente se debe a alteraciones somáticas (mutación adquirida o hipermetilación) produciendo inactivación del gen MLH1, mientras la pérdida de la proteína MSH2 es debida a mutaciones en el gen MSH2 (33). Debido a que la pérdida de proteína MLH1, puede ser por la metilación del promotor de MLH1 hecho que ocurre en los tumores de colon esporádicos y que se incrementa su frecuencia con la edad de diagnóstico, es imperativo estudiar la mutación V600E del gen BRAF, ya que este gen es el responsable de la hipermetilación de MLH1. La mutación de BRAF no ocurre en el LS por tanto en los CCR con ausencia de expresión de MLH1 y BRAF nativo, se estudiará el gen MLH1 en el ADN

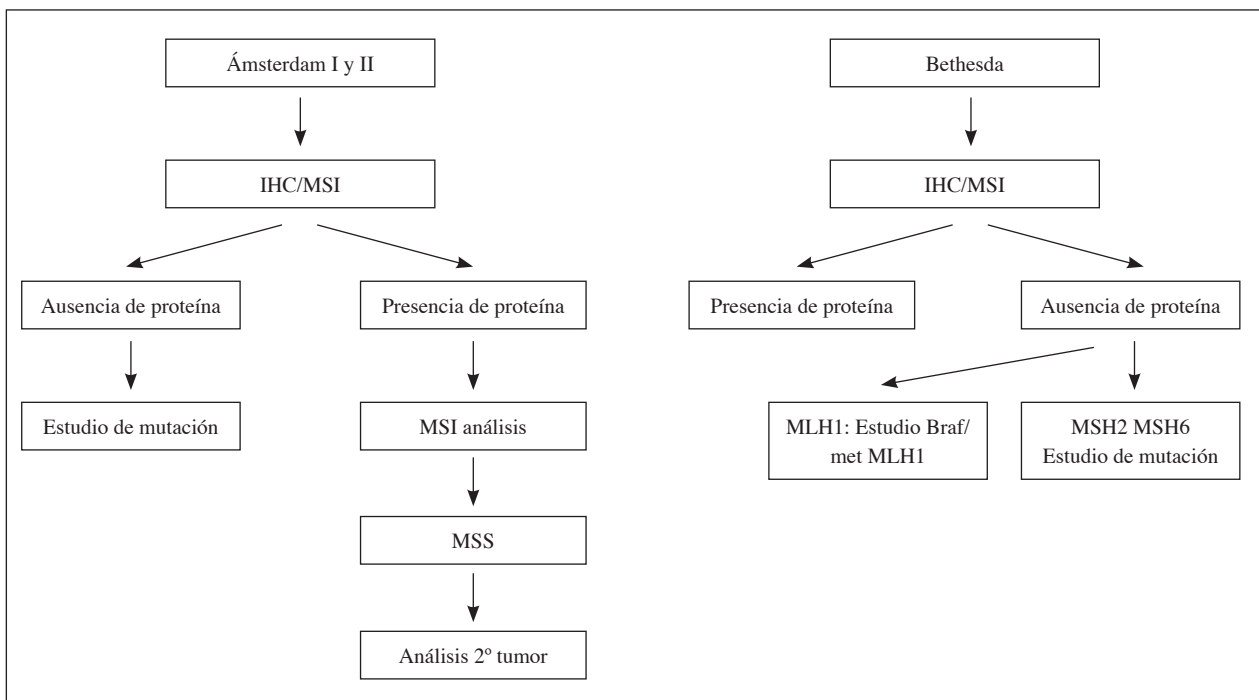


Fig. 2. Algoritmo para el diagnóstico de síndrome de Lynch (LS).

germinal de dicho paciente con el fin de diagnosticar el LS (34). Por otro lado, si la IHC muestra ausencia de expresión de cualquiera de las otras proteínas MMR, el estudio germinal del gen responsable de la ausencia de su proteína es de alto rendimiento. Recientemente se ha publicado que la IHC es la técnica más sensible para la identificación de pacientes con LS (31). Otra estrategia a nivel molecular aplicada y basada en el conocimiento de que el 90% de los CCR en el LS son MSI-H es el estudio de microsatelites (MSI) mediante reacción en cadena de la polimerasa, PCR. La sensibilidad de esta técnica es del 85% y la especificidad del 90% (32). Una vez que se conoce que el tumor es de alta inestabilidad (MSI-H) puede hacerse la IHC con el fin de guiar el test genético.

#### PRUEBAS GENÉTICAS PARA EL SÍNDROME DE LYNCH

El diagnóstico del síndrome de Lynch requiere la evidencia de ser portador de una mutación germinal en uno de los genes MMR –MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 o EPCAM. En la estrategia tradicional se hace el estudio de los test genéticos en los individuos que cumplen los criterios clínicos de Ámsterdam I/II y Bethesda en los que pertenecen a familias portadoras de mutación y en aquellos que tienen una probabilidad superior al 5% de ser portadores de mutación mediante modelos de predicción. Por otro lado, la estrategia universal de estudio genético está basada en la IHC de las proteínas MMR eligiendo el estudio del gen que ha perdido la expresión de su proteína. El consenso general está a favor de la estrategia universal, incluso muchos centros hacen la IHC de las proteínas MMR en todos los CCR diagnosticados independientemente de la edad.

El algoritmo del test genético depende de dos factores:

1. Si el individuo es afecto de cáncer.
2. Si existe una mutación familiar conocida.

Si hay una mutación conocida en una familia, todos los miembros sanos y enfermos de esa familia deberían hacerse el test genético. En los miembros no portadores pertenecientes a una familia portadora se consideran que no tienen el LS y su riesgo de cáncer estará basado solamente en sus factores individuales y medioambientales. Los individuos afectados de familias portadoras a los que no se les hace test genético deben asumir un riesgo de cáncer igual al de miembros portadores y hacer el mismo tipo de seguimiento ya que se asume son portadores de LS.

El estudio de los genes MMR en una familia se debe empezar en aquel miembro afecto que tiene más probabilidad de ser portador de una mutación. El estudio de MSI y de IHC es el primer paso que nos ayuda a seguir adelante con el estudio genético. Cuando no tenemos tejido tumoral, el test genético debe hacerse en un miembro afectado y en caso de fallecimiento de este o de no poder

localizar su bloque de tumor en parafina, se elegirá al miembro que tiene más riesgo. Recientemente el grupo americano US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer ha llegado a un acuerdo para la evaluación genética y manejo del LS (35).

#### CÁNCERES ASOCIADOS AL SÍNDROME DE LYNCH

##### CÁNCERES COLORRECTALES

Los individuos diagnosticados de LS tienen un riesgo mayor de CCR que la población general. Los tumores colorrectales se localizan más en el colon derecho, la edad de diagnóstico es más temprana y la transición de adenoma a carcinoma es muy rápida. El seguimiento clínico con colonoscopias anuales en los portadores de mutación en los genes MMR está asociado a una disminución significativa de la mortalidad (70%) (36). En general el riesgo de los portadores de mutación en MLH1 y MSH2 es mayor que el de los portadores en MSH6 y PMS2 respectivamente y su tratamiento es el estándar para el CCR. El cáncer de recto ocurre en un 20% de los portadores de LS y requiere quimioterapia adyuvante, proctocolectomía y anastomosis íleo-anal (35).

En relación a la quimio-prevención, hay datos que mantienen que la aspirina es un agente protector frente al CCR y tumores extracolónicos (37). Sin embargo, las guías actuales no recomiendan su uso rutinario pero se prescribe a dosis bajas (75-81 mg) si no hay contraindicaciones de su uso. En relación con el LS se ha visto que la aspirina reduce la incidencia de CCR (38).

##### CÁNCERES GINECOLÓGICOS (ENDOMETRIO Y OVARIO)

El cáncer de endometrio es el segundo tipo de cáncer en el LS con un riesgo a lo largo de la vida entre el 20-60% dependiendo de la mutación. Aunque el cribado para el cáncer de endometrio no aporta un beneficio en la supervivencia, sí hay unas guías de consenso que recomiendan el examen pélvico anual a partir de los 30-35 años (39).

El riesgo de cáncer de ovario a lo largo de la vida en mujeres con LS varía entre 0,3 y 20%. El cribado de cáncer de ovario mediante ecografía transvaginal y medida del CA-125 no son medidas muy efectivas pero sí que existe un consenso para ello, siendo la edad de comienzo entre los 30-35 años. Los análisis de coste efectividad recomiendan la histerectomía profiláctica y la salpingooforectomía bilateral a los 40 años o después de haber terminado la edad reproductora (40). Esta opción se da a las mujeres porque las medidas de cribado son muy poco eficaces en los cánceres ginecológicos, especialmente en el cáncer de ovario (41).

### CÁNCER GÁSTRICO

El riesgo de cáncer gástrico en pacientes con LS está entre el 5-10%. La mayoría de los tumores gástricos en el LS son de tipo intestinal y se puede hacer un seguimiento endoscópico. La mayoría de las guías recomiendan endoscopia del tracto superior con biopsia del antro a una edad entre 30-33 años.

### CÁNCER DE INTESTINO DELGADO

El riesgo a lo largo de la vida de cáncer de intestino delgado en pacientes con LS es de 0,4-12%. La mayoría de estos cánceres se localizan en el duodeno y pueden ser examinados parcialmente por colonoscopia (42). La efectividad y el coste del seguimiento hacen que este no se haga rutinariamente. La NCCN sugiere que se haga el seguimiento por capsula endoscópica cada 2-3 años empezando a la edad de 30-35 años (43,45).

### CÁNCERES DEL TRACTO URINARIO

El riesgo a lo largo de la vida de los cánceres del tracto urinario (vejiga, pelvis renal, uréter) en pacientes con LS es de 0,2 a 25%. Este riesgo es más prevalente en pacientes con mutación en MSH2 (45). El análisis de orina y la citología no son técnicas muy sensibles de diagnóstico y por otro lado tampoco está claro un beneficio de la ecografía. Debido a que el urianálisis es una técnica muy económica existe un consenso a favor de urianálisis anual, empezando a la edad de 30-35 años en individuos de riesgo o afectados por el LS (46).

### OTROS CÁNCERES EXTRACOLÓNICOS ASOCIADOS AL SÍNDROME DE LYNCH

Existe un conflicto sobre el riesgo a lo largo de la vida de los cánceres de próstata, páncreas y mama en pacientes con LS, ya que algunos autores dicen que sí hay mayor riesgo y otros que no. El consenso general de las líneas de cribado para estos tumores en pacientes con LS es que se sigan las mismas líneas de las aplicadas en la población general.

Por otro lado el riesgo de tumores del sistema nervioso central y neoplasmas sebáceos en portadores de mutación en pacientes con síndrome de Lynch es de 1-4% y 1-9% respectivamente y es superior al de la población general (< 1%). Sin embargo no se tiene ninguna recomendación para el cribado.

### CONSEJO GENÉTICO

Un diagnóstico pre-sintomático basado en el estudio del ADN debe ir siempre acompañado de dar la infor-

mación detallada y de apoyo psicológico. El protocolo recomendado para las pruebas genéticas implica tres sesiones. En la primera sesión, se habla de las razones para hacer el estudio, del comportamiento clínico del cáncer hereditario, del modo de herencia, de las consecuencias del resultado obtenido en el estudio, tanto si se encuentra una mutación patogénica, una variante de significado desconocido o un resultado negativo, de las opciones de tratamiento y otras medidas terapéuticas suponiendo que el resultado sea positivo para una mutación patogénica y, por último, del procedimiento del estudio del ADN. En la segunda sesión, se procede a obtener por parte del paciente un consentimiento informado y posteriormente a la extracción de un tubo de sangre periférica con el fin de obtener los linfocitos para purificar el ADN. En una tercera sesión se informa a los pacientes de los resultados del estudio del ADN y si este fuera positivo, se recomienda realizarse el estudio a otros parientes. El porcentaje de familias que responden afirmativamente a realizarse el estudio es diferente de unos países a otros y guarda relación con la forma de llevarse a cabo el consejo genético y con el tipo de asistencia sanitaria pública o privada. Así en Europa donde la sanidad es prácticamente pública, las familias se hacen más estudios genéticos que en Estados Unidos donde la sanidad es mayoritariamente privada.

### FUTURO DEL SÍNDROME DE LYNCH

El LS representa un problema clínico tanto para el diagnóstico como para el manejo. Desde la perspectiva del diagnóstico, el LS es el síndrome de predisposición al cáncer más común y que está infradiagnosticado ya que se estima una prevalencia de 1 en 1.000 y sin embargo sigue siendo raro en la práctica clínica diaria, sugiriendo que se debe ser más rigurosos y vigilar más la historia familiar. Hoy se sugiere hacer una evaluación diagnóstica para el LS en todos los tumores colorrectales con el fin de personalizar el seguimiento y la terapia. Esto se debe a los grandes avances científicos en relación con el genotipo/fenotipo, con los locus modificadores de riesgo y con el impacto medioambiental (tabaco, dieta, obesidad). Los nuevos conocimientos biológicos en este campo, tal como la letalidad sintética, permitirían a los pacientes con LS y cáncer entrar en la era de la medicina de precisión.

CORRESPONDENCIA:  
Trinidad Caldés Llopis  
Laboratorio de Oncología Molecular  
Hospital Clínico San Carlos. IdISSC. CIBERONC  
C/ Martín Lagos, s/n  
28040 Madrid  
e-mail: tcaldes@hsc.es

## BIBLIOGRAFÍA

1. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN, 2008. *Int J Cancer* 2010;127:2893-917.
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA: a Cancer Journal for Clinicians* 2015;65:5-29.
3. International Agency for Research on Cancer. Globocan 2012. Available at: <http://globocan.iarc.fr/> (2016 date last accessed).
4. Lichtenstein P, Holm NV, Verkasalo PK, Iliadou A, Kaprio J, Koskenvuo M, et al. Environmental and heritable factors in the causation of cancer—analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland. *N Engl J Med* 2000;343:78-85.
5. Lynch HT, Shaw MW, Magnuson CW, Larsen AL, Krush AJ. Hereditary factors in cancer. Study of two large midwestern kindreds. *Arch Intern Med* 1966;117:206-12.
6. Boland CR, Troncale FJ. Familial colonic cancer without antecedent polyposis. *Ann Intern Med* 1984;100:700-1.
7. Giardiello FM, Allen JI, Axilbund JE, Boland CR, Burke CA, Burt RW, et al. Guidelines on genetic evaluation and management of Lynch syndrome: a consensus statement by the US multi-society task force on colorectal cancer. *Gastroenterology* 2014;147:502-26.
8. Bronner CE, Baker SM, Morrison PT, Warren G, Smith LG, Lescoe MK, et al. Mutation in the DNA mismatch repair gene homologue hMLH1 is associated with hereditary non-polyposis colon cancer. *Nature* 1994;368:258-61.
9. Fishel R, Lescoe MK, Rao MR, Copeland NG, Jenkins NA, Garber J, et al. The human mutator gene homolog MSH2 and its association with hereditary nonpolyposis colon cancer. *Cell* 1993;75:1027-38.
10. Kempers MJ, Kuiper RP, Ockeloen CW, Chappuis PO, Hutter P, Rahner N, et al. Risk of colorectal and endometrial cancers in EPCAM deletion-positive. Lynch syndrome: a cohort study. *Lancet Oncol* 2011;12:49-55.
11. Laura Vall. Genetic predisposition to colorectal cancer: where we stand and future perspectives. *World J Gastroenterol* 2014;20(29):9828-49.
12. Boland CR, Thibodeau SN, Hamilton SR, Sidransky D, Eshleman JR, Burt RW, et al. A national cancer institute workshop on microsatellite instability for cancer detection and familial predisposition: development of international criteria for the determination of microsatellite instability in colorectal cancer. *Cancer Res* 1998;58:5248-57.
13. Cunningham JM, Kim CY, Christensen ER, Tester DJ, Parc Y, Burgart LJ, et al. The frequency of hereditary defective mismatch repair in a prospective series of unselected colorectal carcinomas. *Am J Hum Genet* 2001;69:780-90.
14. Domingo E, Niessen RC, Oliveira C, Alhopuro P, Moutinho C, Espin E, et al. BRAF-V600E is not involved in the colorectal tumorigenesis of HNPCC in patients with functional MLH1 and MSH2 genes. *Oncogene* 2005;24:3995-8.
15. Aaltonen LA, Salovaara R, Kristo P, Canzian F, Hemminki A, Peltomaki P, et al. Incidence of hereditary nonpolyposis colorectal cancer and the feasibility of molecular screening for the disease. *N Engl J Med* 1998;338(21):1481-7.
16. Vasen HF, Mecklin JP, Khan PM, Lynch HT. The International Collaborative Group on Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer (ICG-HNPCC). *Dis Colon Rectum* 1991;34:424-5.
17. Vasen HF, Watson P, Mecklin JP, Lynch HT. New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the International Collaborative group on HNPCC. *Gastroenterology* 1999;116:1453-6.
18. Green RC, Parfrey PS, Woods MO, Younghusband HB. Prediction of Lynch syndrome in consecutive patients with colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst* 2009;101:331-40.
19. Lindor NM, Rabe K, Petersen GM, Haile R, Casey G, Baron J, et al. Lower cancer incidence in Amsterdam-I criteria families without mismatch repair deficiency: familial colorectal cancer type X. *JAMA* 2005;293:1979-85.
20. Umar A, Boland CR, Terdiman JP, Syngal S, de la Chapelle A, Ruschhoff J, et al. Revised Bethesda Guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:261-8.
21. Pinol V, Castells A, Andreu M, Castellvi-Bel S, Alenda C, Llor X, et al. Accuracy of revised Bethesda guidelines, microsatellite instability, and immunohistochemistry for the identification of patients with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *JAMA* 2005;293:1986-94.
22. Mensenkamp AR, Vogelaar IP, van Zelst-Stams WA, Goossens M, Ouchene H, Hendriks-Cornelissen SJ, et al. Somatic mutations in MLH1 and MSH2 are a frequent cause of mismatch-repair deficiency in Lynch syndrome-like tumors. *Gastroenterology* 2014;146:643-6 e8.
23. Lynch HT, Lynch PM, Pester J, Fusaro RM. The cancer family syndrome. Rare cutaneous phenotypic linkage of Torre's syndrome. *Arch Intern Med* 1981;141:607-11.
24. Entius MM, Keller JJ, Drillenburger P, Kuypers KC, Giardiello FM, Offerhaus GJ. Microsatellite instability and expression of hMLH-1 and hMSH-2 in sebaceous gland carcinomas as markers for Muir-Torre syndrome. *Clin Cancer Res* 2000;6:1784-9.
25. Hamilton SR, Liu B, Parsons RE, Papadopoulos N, Jen J, Powell SM, et al. The molecular basis of Turcot's syndrome. *N Engl J Med* 1995;332:839-47.
26. Durno CA, Holter S, Sherman PM, Gallinger S. The gastrointestinal phenotype of germline biallelic mismatch repair gene mutations. *Am J Gastroenterol* 2010;105:2449-56.
27. Teutsch SM, Bradley LA, Palomaki GE, Haddow JE, Piper M, Calonge N, et al. The Evaluation of Genomic Applications in Practice and Prevention (EGAPP) Initiative: methods of the EGAPP Working Group. *Genet Med* 2009;11:3-14.
28. Hampel H, Frankel WL, Martin E, Arnold M, Khanduja K, Kuebler P, et al. Feasibility of screening for Lynch syndrome among patients with colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:5782-8.
29. Kastrinos F, Allen JI, Stockwell DH, Stoffel EM, Cook EF, Mutinga ML, et al. Development and validation of a colon cancer risk assessment tool for patients undergoing colonoscopy. *Am J Gastroenterol* 2009;104:1508-18.
30. Monzon JG, Cremin C, Armstrong L, Nuk J, Young S, Horsman DE, et al. Validation of predictive models for germline mutations in DNA mismatch repair genes in colorectal cancer. *Int J Cancer* 2010;126:930-9.
31. Mvundura M, Grosse SD, Hampel H, Palomaki GE. The cost-effectiveness of genetic testing strategies for Lynch syndrome among newly diagnosed patients with colorectal cancer. *Genet Med* 2010;12:93-104.
32. Palomaki GE, McClain MR, Melillo S, Hampel HL, Thibodeau SN. EGAPP supplementary evidence review: DNA testing strategies aimed at reducing morbidity and mortality from Lynch syndrome. *Genet Med* 2009;11:42-65.
33. Kastrinos F, Steyerberg EW, Balmana J, Mercado R, Gallinger S, Haile R, et al. Comparison of the clinical prediction model PREMM (1,2,6) and molecular testing for the systematic identification of Lynch syndrome in colorectal cancer. *Gut* 2013;62:272-9.
34. Ladabaum U, Wang G, Terdiman J, Blanco A, Kuppermann M, Boland CR, et al. Strategies to identify the Lynch syndrome among patients with colorectal cancer: a cost-effectiveness analysis. *Ann Intern Med* 2011;155:69-79.
35. Giardiello FM, Allen JI, Axilbund JE, Boland CR, Burke CA, Burt RW, et al. Guidelines on genetic evaluation management of Lynch syndrome: a consensus statement by the US Multi-society Task Force on colorectal cancer. *Am J Gastroenterol* 2014;109:1159-79.
36. Dove-Edwin I, Sasieni P, Adams J, Thomas HJ. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic surveillance in individuals with a family history of colorectal cancer: 16 year, prospective, follow-up study. *BMJ* 2005;331:1047.
37. Rothwell PM, Fowkes FG, Belch JF, Ogawa H, Warlow CP, Meade TW. Effect of daily aspirin on long-term risk of death due to cancer: analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet* 2011;377:31.

38. Burn J, Gerdes AM, Macrae F, Mecklin JP, Moeslein G, Olshwang S, et al. Long-term effect of aspirin on cancer risk in carriers of hereditary colorectal cancer: an analysis from the CAPP2 randomised controlled trial. *Lancet* 2011;378:2081-7.
39. Gerritzen LH, Hoogerbrugge N, Oei AL, Nagengast FM, van Ham MA, Massuger LF, et al. Improvement of endometrial biopsy over transvaginal ultrasound alone for endometrial surveillance in women with Lynch syndrome. *Fam Cancer* 2009;8:391-7.
40. Yang KY, Caughey AB, Little SE, Cheung MK, Chen LM. A cost-effectiveness analysis of prophylactic surgery versus gynecologic surveillance for women from hereditary non-polyposis colorectal cancer (HNPCC) Families. *Fam Cancer* 2011;10:535-43.
41. Schmeler KM, Lynch HT, Chen LM, Munsell MF, Soliman PT, Clark MB, et al. Prophylactic surgery to reduce the risk of gynecologic cancers in the Lynch syndrome. *N Engl J Med* 2006;354:261-9.
42. Engel C, Loeffler M, Steinke V, Rahner N, Holinski-Feder E, Dietmaier W, et al. Risks of less common cancers in pro-ven mutation carriers with lynch syndrome. *J Clin Oncol* 2012;30:4409-15.
43. Dinh TA, Rosner BI, Atwood JC, Boland CR, Syngal S, Vasen HF, et al. Health benefits and cost-effectiveness of primary genetic screening for Lynch syndrome in the general population. *Cancer Prevent Res* 2011;4:9-22.
44. Saurin JC, Pilleul F, Soussan EB, Maniere T, D'Halluin PN, Gaudric M, et al. Small-bowel capsule endoscopy diagnoses early and advanced neoplasms in asymptomatic patients with Lynch syndrome. *Endoscopy* 2010;42:1057-62.
45. Van der Post RS, Kiemeneij LA, Ligtenberg MJ, Witjes JA, Hulsbergen-van de Kaa CA, Bodmer D, et al. Risk of urothelial bladder cancer in Lynch syndrome is increased, in particular among MSH2 mutation carriers. *J Med Genet* 2010;47:464-70.
46. Myrholm T, Andersen MB, Bernstein I. Screening for urinary tract cancer with urine cytology in Lynch syndrome and familial colorectal cancer. *Familial Cancer* 2008;7:303-7.



# Situación actual de la detección precoz del cáncer colorrectal

G. BINEFA RODRÍGUEZ

*Programa de Prevención y Control del Cáncer. Unidad de Cribado de Cáncer Colorrectal. Institut Català d'Oncologia. L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona*

## RESUMEN

Entre las diferentes opciones preventivas del cáncer colorrectal (CCR), se considera que la prevención secundaria es una de las más adecuadas ya que permite detectar lesiones precursoras de cáncer (disminuyendo así la incidencia y mortalidad) y también la enfermedad en fases iniciales cuando el tratamiento es más efectivo (disminuyendo de esta manera también la mortalidad). Existen diferentes pruebas o test para poder detectar el CCR de manera precoz o incluso las lesiones adenomatosas, cada una con un grado de validez determinada por parámetros como la sensibilidad, la especificidad y los valores predictivos entre otros. Sin embargo, no todas cumplen con los criterios requeridos para poder ser instauradas como prueba de cribado en los programas poblacionales. Las tres pruebas actualmente más aceptadas son el test de sangre oculta en heces (TSOH) anual o bienalmente, la colonoscopia cada 10 años y la sigmoidoscopia cada 5 años. En España, actualmente todas las Comunidades Autónomas han iniciado programas de cribado de CCR, algunos localmente y otros en todo el territorio. La mayoría de programas se dirigen a hombres y mujeres entre 50 y 69 años; se utiliza como prueba de cribado el TSOH inmunológico bienalmente y como prueba confirmatoria la colonoscopia.

**PALABRAS CLAVE:** Cáncer colorrectal. Cribado poblacional. Test de sangre oculta en heces. Colonoscopia.

## INTRODUCCIÓN

El cáncer colorrectal (CCR) es una enfermedad muy heterogénea. Se produce por la interacción de factores genéticos y ambientales y puede clasificarse en base a la importancia de cada uno de estos factores. La mayor parte de los CCR son esporádicos (70-80%), en los que el factor de riesgo más importante es la edad. En

## ABSTRACT

*Among the different preventive options of colorectal cancer (CRC), secondary prevention is considered one of the most appropriate because it allows the detection of precursor lesions (thus decreasing incidence and mortality) and also the detection of CRC in initial stages when treatment is more effective (thereby decreasing mortality as well). There are different tests to detect CRC or adenomatous lesions, each with a degree of validity determined by parameters such as sensitivity, specificity and predictive values. However, not all meet the criteria required to be established as screening test in population-based programs. The three currently accepted tests are annual or biennial fecal occult blood test (FOBT), colonoscopy every 10 years, and sigmoidoscopy every 5 years. In Spain, at present, all the autonomous communities have initiated CRC screening programs, some locally and others throughout the territory. Target populations in most programs are men and women between 50 and 69 years old. The immunological FOBT is used as a screening test biennially and colonoscopy as a confirmatory test.*

**KEY WORDS:** Colorectal cancer. Mass screening. Occult blood test. Colonoscopy.

un 20-25% de los casos existe un componente hereditario asociado, aún no bien establecido, conocido como CCR familiar, y solo una pequeña proporción de los casos corresponde a formas hereditarias (1). El CCR se desarrolla a través de una acumulación gradual de alteraciones genéticas y epigenéticas, lo que lleva a la transformación de la mucosa colónica normal a un cáncer invasivo. La mayoría de CCR proceden de ade-

nomas (secuencia adenoma-carcinoma) y se considera que el tiempo de transformación neoplásica es de unos 10-15 años (2) (Fig. 1), que es el tiempo que disponemos para detectarlos y eliminarlos antes de su transformación a carcinoma infiltrante.

Excepto en los casos de CCR que se desarrollan por la vía mutadora, en que la carcinogénesis está acelerada, el CCR es un tumor de crecimiento lento que no suele dar síntomas o signos hasta fases avanzadas, con lo que el diagnóstico se suele hacer cuando el cáncer ya está evolucionado y por lo tanto es de peor pronóstico.

Teniendo en cuenta la historia natural del CCR, los datos epidemiológicos ya comentados en el primer capítulo, y las estimaciones de la OMS que constatan un aumento del 77% en el número de nuevos diagnósticos de CCR y del 80% en las muertes por CCR para 2030 (3), se hace imprescindible adoptar medidas de detección precoz para poder diagnosticar y tratar lo antes posible, mejorando así la supervivencia y calidad de vida de los pacientes.

#### PREVENCIÓN SECUNDARIA, DETECCIÓN PRECOZ O CRIBADO

Entre las diferentes opciones preventivas del CCR, se considera que la prevención secundaria es una de las más adecuadas ya que permite detectar lesiones precursoras de cáncer (disminuyendo así la incidencia y mortalidad) y también la enfermedad en fases iniciales cuando el tratamiento es más efectivo (disminuyendo de esta manera también la mortalidad).

El CCR cumple los criterios establecidos por Wilson y Jungner en 1968 para ser una enfermedad con capacidad de ser cribada (4). Estos criterios consisten en que la

enfermedad (en este caso el CCR) debe ser un problema importante en salud pública dada su alta incidencia y mortalidad, se debe conocer su historia natural, disponer de métodos diagnósticos aceptados por la población que permitan detectar la enfermedad en fases iniciales o incluso lesiones precursoras y deben existir tratamientos que si se instauran en estadios precoces mejoren la supervivencia. Posteriormente, los criterios fueron adaptados, poniendo énfasis en que debe haber una planificación y evaluación constantes, minimizando los riesgos asociados al cribado con un claro predominio de los beneficios sobre los perjuicios (5).

#### PRUEBAS PARA DETECTAR EL CÁNCER COLORRECTAL

Existen diferentes pruebas o test para poder detectar el CCR de manera precoz o incluso las lesiones adenomatosas, cada una con un grado de validez determinada por parámetros como la sensibilidad, la especificidad y los valores predictivos entre otros (6). Estas pruebas las podemos dividir en dos grandes grupos: a) las exploraciones que visualizan el intestino grueso; y b) las técnicas para analizar muestras biológicas.

#### Exploraciones que visualizan el intestino grueso

##### Colonoscopia

Se considera la prueba de referencia por excelencia para el diagnóstico de patología colorrectal. Es la prueba que mejor resultados presenta para detectar neoplasia colorrectal, sobrepasando el 98% de sensibilidad y el 99% de especificidad para lesiones > 6 mm (7).

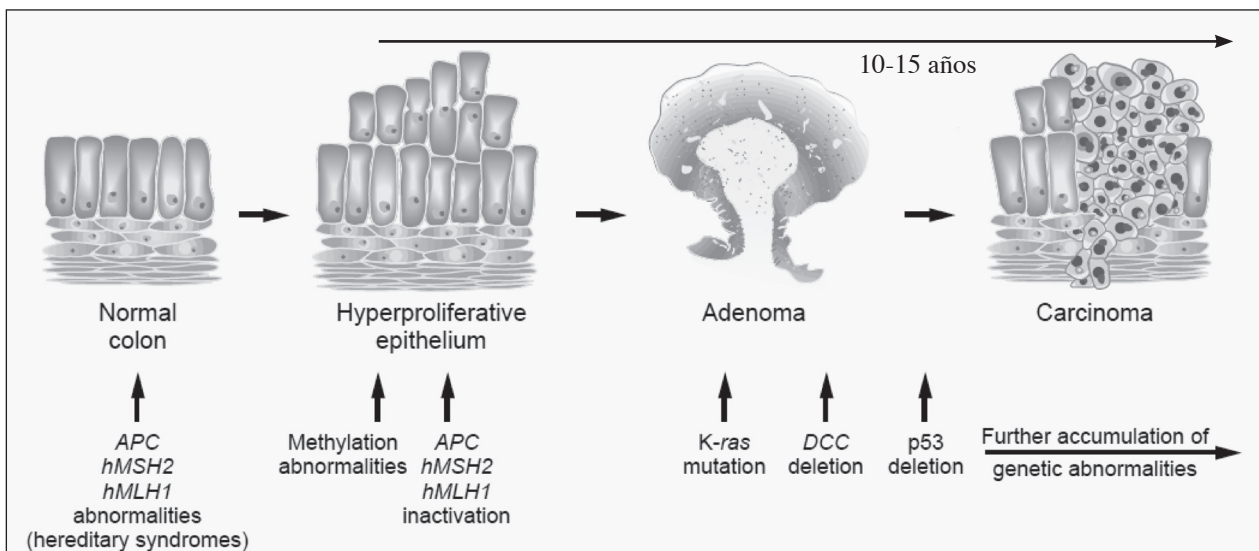


Fig. 1. Modelo de progresión del cáncer colorrectal y alteraciones genéticas. Fuente: Adaptación de N Engl J Med 1995; 332:861-7.

A pesar de que su uso está claramente asociado a una disminución en las muertes relacionadas con el CCR, no existen aún resultados procedentes de ensayos clínicos controlados y aleatorizados que demuestren su eficacia. No obstante, otro tipo de estudios (prospectivos observacionales, casos y controles) han obtenido una reducción significativa de la mortalidad por CCR y su incidencia, alcanzando hasta el 65% y del 67% respectivamente en algún caso, algunos remarcando la gran diferencia de los resultados según la localización de la lesión, siendo más favorable para las del colon izquierdo (8).

Actualmente en Europa se están llevando a cabo dos importantes ensayos clínicos aleatorizados multicéntricos. El estudio NordICC compara la realización de una única colonoscopia (rama de 22.000 personas entre 55 y 64 años) con el hecho de no hacer ningún tipo de cribado (44.000 personas de la misma edad) (9). El COLONPREV se trata de un estudio español donde colaboran más de 8 comunidades autónomas y en el que se compara la realización de una sola colonoscopia (rama de 26.703 sujetos de 50 a 69 años) con la realización de un TSOH inmunológico cada 2 años (26.599 sujetos) (10).

La colonoscopia, sin embargo, tiene sus desventajas. Al ser una prueba invasiva, no está exenta de complicaciones, siendo las más graves la perforación y el sangrado postpolipectomía, que pueden conllevar una hemorragia digestiva baja importante. A pesar de ser la prueba de referencia para la visualización del interior del colon, se ha descrito una tasa de no detección de lesiones que oscila entre el 6% y el 12% para pólipos grandes y de un 5% para cánceres. De ahí la importancia de una buena limpieza colónica y de que las exploraciones sean realizadas por profesionales expertos (11,12).

Otras limitaciones del uso de la colonoscopia como prueba de cribado son su coste y su menor aceptación por parte de la población. Algunos de los motivos que expone la población como posibles barreras son: la dieta que se debe hacer los días previos, el preparado para la limpieza intestinal, miedo a la anestesia y a la exploración en sí misma, y vergüenza (13).

### Sigmoidoscopia

Comparando con la colonoscopia, la sigmoidoscopia tiene la ventaja de que requiere menos preparación y normalmente se realiza sin sedación. Ahora bien, tiene la gran desventaja que solo detecta neoplasias del colon distal. La decisión de realizar una colonoscopia si se detecta una neoplasia con la sigmoidoscopia es controvertida y debe individualizarse. Los factores asociados a un mayor riesgo de tener neoplasia en colon proximal son: edad > 65 años, histología vellosa, adenoma  $\geq$  1 cm o múltiples adenomas y antecedentes familiares de CCR (14). Varios estudios muestran que la prevalencia de adenomas avan-

zados (AA) en colon proximal en pacientes sin lesiones distales, es solo del 2-5%. Además, la evidencia también sugiere que el riesgo de neoplasia avanzada proximal en personas con solo pólipos hiperplásicos en colon distal, es comparable con el riesgo de personas sin pólipos distales (15).

A diferencia de la colonoscopia, sí existen resultados procedentes de estudios clínicos aleatorizados. Los resultados más favorables son los de un estudio de Estados Unidos donde se obtuvo una reducción del 33% en la incidencia de CCR y un 43% en la mortalidad (16). Los ensayos del Reino Unido (17) e Italia (SCORE) (18) también lograron resultados satisfactorios con una disminución considerable de la incidencia y mortalidad.

La sensibilidad para detectar neoplasia avanzada (AA o CCR) es menor que la de la colonoscopia. Se han descrito valores de entre el 78% y 83% (14,15).

### Enema de bario de doble contraste (*DCBE: double-contrast barium enema*)

Existe poca evidencia en relación al DCBE y los pocos resultados que encontramos no pertenecen a ensayos aleatorizados. En un estudio de casos y controles se encontró una reducción en la mortalidad por CCR del 33% (19). En un subestudio del National Polyp Study, el DCBE detectó el 48% de los pólipos > 10 mm, el 53% de los pólipos entre 6-10 mm y el 32% de los < 6 mm (20).

Es una prueba poco utilizada como primera opción para el cribado por su coste y por su poca aceptación por parte de la población. Frecuentemente se usa como prueba complementaria a las técnicas endoscópicas.

### Colonoscopia virtual (*colonografía tomográfica computarizada, TC colonography*)

Es una técnica muy reciente y todavía poco explorada en el campo del cribado. No requiere de sedación pero sí de preparación igual que para una colonoscopia convencional y, en caso de encontrar lesiones, se debe realizar una colonoscopia convencional para poder resear o biopsiar (21).

Dos metaanálisis han llegado a la misma conclusión en relación al uso de la colonoscopia virtual: su sensibilidad y especificidad son elevadas para la identificación de pólipos > 10 mm (82%) pero no para pólipos menores (56% para pólipos < 5 mm y 63% para lesiones entre 6 y 10 mm) (22,23).

Uno de los inconvenientes descritos es el alto porcentaje de lesiones extracolónicas que se encuentran (hasta el 66%), requiriendo casi un tercio de ellas de más pruebas y seguimientos, generando un coste adicional no esperado (24).

## Otras técnicas exploratorias

Existen técnicas endoscópicas (colonoscopia de gran angular, cápsula endoscópica, imagen de banda estrecha, sistema de imágenes autofluorescentes...), aún en desarrollo pero muy prometedoras para el cribado de la población y aumentar la tasa de detección de neoplasias, especialmente en colon proximal (25).

## Técnicas basadas en el análisis de muestras biológicas

### Heces

#### – Hemoglobina fecal - test de sangre oculta en heces (TSOH).

La mayoría de los CCR se desarrollan sobre AA, es decir, > 10 mm de diámetro, con displasia de alto grado o con más de un 20% de componente vellosos. Estas lesiones pre-neoplásicas y el CCR se caracterizan por presentar pérdidas inapreciables de sangre en las deposiciones de manera intermitente, que pueden detectarse con los TSOH antes de que sean clínicamente visibles.

El TSOH es el método más usado de cribado de CCR a nivel mundial y también el elegido en la mayoría de programas poblacionales de cribado de Europa. Al no ser invasivo y su bajo coste hace que sea una de las técnicas más aceptadas por la población. Existen 2 tipos básicos de TSOH, los basados en la resina de guayaco (mayoritariamente bioquímicos cualitativos) y los inmunológicos (cualitativos o cuantitativos).

El test de guayaco (gTSOH) es el que más se ha estudiado mediante ensayos clínicos aleatorizados, demostrando su eficacia para reducir tanto la incidencia como la mortalidad por CCR. Estos estudios constatan una reducción de la mortalidad de entre el 15% y el 33% debido fundamentalmente a la mayor proporción de diagnósticos en estadios precoces; y también se confirma una disminución de la incidencia al detectar lesiones premalignas (adenomas) que al extirparlas se evita la progresión a CCR. La mayor reducción se encuentra ofreciendo el test anualmente (26).

Los gTSOH detectan la actividad de la peroxidasa de la subunidad hemo de la hemoglobina. Estos test no son específicos de la hemoglobina humana con lo que pueden reaccionar con la sangre de la dieta (por ejemplo, procedente de la carne roja) y con la presencia de peroxidasa de algunos vegetales. Por ello es conveniente realizar una restricción dietética unos días antes de hacer el test y así evitar falsos positivos. Además, no son específicos de sangrado digestivo bajo y pueden dar un falso positivo por patología sangrante del tracto digestivo superior. El test se realiza recogiendo dos pequeñas muestra de heces de 3 deposiciones diferentes (27).

Los gTSOH son cualitativos, cuyo resultado se obtiene al utilizar un reactivo que hace cambiar el color de la muestra; por tanto, el resultado está expuesto a una valoración subjetiva por parte del técnico que lo analiza. La sensibilidad del gTSOH para la detección de neoplasia puede variar notablemente según el test utilizado (rango de 6,2% a 83,3%). La especificidad es más constante superando en todos los casos el 80% y llegando en algunos al 98,4% (28).

El test inmunológico (FIT por sus siglas en inglés) se basa en el uso de anticuerpos monoclonales o policlonales específicos para la hemoglobina humana, por lo que no es necesario introducir restricciones en la dieta previa a la realización de la prueba. Detecta la presencia de globina mediante reacciones inmunológicas. También presenta la ventaja de ser mucho menos sensible a los sangrados de tramos altos del sistema digestivo, ya que esta hemoglobina suele estar desnaturalizada y tiene destruidos los epítomos que reconocen los anticuerpos. Pueden ser cualitativos y semi-cuantitativos, pudiendo fijar el punto de corte según conveniencia. La recogida de una única muestra de heces suele ser suficiente. Estas características hacen que la población lo acepte mejor y que sea el test más frecuentemente elegido por la mayoría de programas de cribado de toda Europa, Japón, Nueva Zelanda y Australia (29). No obstante, tiene el inconveniente de que las muestras deben ser almacenadas en nevera, ya que las altas temperaturas pueden alterar el resultado, haciendo que se puedan incrementar el número de falsos negativos (30).

Los valores de la literatura en cuanto a la sensibilidad del FIT son muy variables, encontrando desde test con muy poca (5,4%) hasta los que casi llegan al 98%, siendo la sensibilidad mayor para las neoplasias de colon distal (31). La especificidad oscila entre el 77% al 99% (28,32). Varios estudios han demostrado la superioridad del FIT respecto al gTSOH en la detección de AA y CCR, así como una mayor tasa de participación (33,34).

Independientemente del TSOH que se use (gTOSH, FIT), un resultado positivo debe ser estudiado posteriormente con una colonoscopia.

Uno de los principales inconvenientes del TSOH son sus resultados falsos positivos y falsos negativos; los primeros conllevan a realizar exploraciones innecesarias (con sus complicaciones asociadas) y los segundos dan una falsa tranquilidad (35,36).

#### – ADN, ARN y proteínas en heces.

Hasta ahora el análisis más frecuentemente realizado en heces era la búsqueda de hemoglobina. Sin embargo, el espectacular avance en conocimiento del genoma (37), metiloma (38), transcriptoma (39) y proteonoma (40), se ha traducido en la exploración de nuevas modalidades de diagnóstico del CCR.

La base de los análisis moleculares en heces viene dada por el hecho de que las células del CCR tienen un elevado índice mitótico y una baja adhesión a la membrana basal, lo que facilita su exfoliación a la luz intestinal de forma continua, a diferencia de las pérdidas hemáticas intermitentes detectadas por los TSOH (41).

Solo el 0,01% del total del ADN fecal es humano, el resto corresponde a la dieta y la flora bacteriana. Por otra parte, el ADN fecal tumoral supone un pequeño porcentaje del total del ADN fecal humano y es aún menor cuando se trata de un AA (42). Esto implica que las técnicas de detección del marcador deben tener una elevada sensibilidad. La mayoría de estudios publicados muestran una elevada sensibilidad de los paneles de biomarcadores diseñados para la detección precoz de CCR y AA, pero con una menor especificidad que los TSOH. El gran inconveniente es su elevado coste. En el futuro, el uso de plataformas de nueva generación con un menor número de marcadores podría reducir costes y mejorar su viabilidad en práctica clínica (43).

Los niveles de expresión de ARN en heces también pueden ser cuantificados para identificar pacientes con CCR con valores de sensibilidad del 90% y especificidad del casi 100%. Sin embargo, los niveles de ARN en heces tienen una muy baja sensibilidad para AA (4%) (44).

La detección en heces de proteínas mutadas también ha sido objetivo de muchos estudios. Aunque los resultados prometen, no dejan de ser bajos respecto a los test que ya tenemos hoy en día (45).

#### Sangre/plasma

Las células tumorales pueden entrar en la sangre a través de la invasión de los vasos sanguíneos, y una vez en el torrente sanguíneo pueden liberar marcadores detectables en muestras plasmáticas (46). No obstante, esto ocurre con más frecuencia en fases avanzadas de la enfermedad y es inexistente en los AA (47), por tanto, la detección de células tumorales circulantes podría tener valor pronóstico pero no sería útil en el contexto del cribado de CCR.

Se han evaluado una gran variedad de marcadores de ADN en plasma, con resultados muy pobres, con valores de sensibilidad entre el 9% y 18%. Esto ligado a su elevado coste, limita su posible utilización (48).

Los ARN micro han demostrado ser marcadores plasmáticos estables, reproducibles y consistentes. Se han identificado niveles elevados en plasma de pacientes con CCR. A pesar de que los resultados parecen muy prometedores, todavía están pendientes de validación (49).

El antígeno carcinoembrionario (CEA) es la proteína más investigada y se ha determinado que no es útil en

el cribado de CCR por su baja sensibilidad (43-69% en el CCR precoz). Se han estudiado otros antígenos (CA 19-9, CA 50, CA 72-4, CO 29.11) sin demostrar un rendimiento diagnóstico aceptable. Por otra parte, el rendimiento de algunas proteínas analizadas como único marcador ha resultado esperanzador, aunque en un pequeño grupo de pacientes, por lo que deberán ser validados. Entre ellos destaca el CD26, alfa-defensinas 1, CCSA-2, CCSA-3, CCSA-4 y TIMP-1, con valores de sensibilidad y especificidad de casi el 100% (50).

Existen otras vías de investigación basadas en el inmunoensayo que dado su bajo coste, robustez y aplicabilidad podrían desbancar a los test que se utilizan actualmente (51).

#### Orina

Los marcadores tumorales pueden llegar a la orina a través de la circulación sanguínea, donde son metabolizados en fragmentos de tamaño pequeño y atraviesan el filtrado glomerular (52). La recogida de muestras de orina es fácil, no invasiva y aislar el ADN es más sencillo que en las heces gracias a su bajo contenido en proteínas extrañas. La orina contiene productos que han sido excretados a lo largo de un período de tiempo, por lo que podría ser menos vulnerable a la liberación intermitente de marcadores en sangre.

Se han hecho diferentes estudios mirando KRAS y la hipermetilación del gen de la vimentina, obteniendo resultados buenos para CCR pero bajos para AA (53).

#### PROGRAMAS DE CRIBADO DE CÁNCER COLORRECTAL

La detección precoz o prevención secundaria se puede efectuar en el marco de programas definidos de cribado, o bien mediante una actividad oportunista. El cribado oportunista es una actividad no sistemática que se suele realizar dentro de los servicios de salud a petición del interesado o aprovechando una consulta por otro motivo médico. En este tipo de cribado no hay una especificación de los beneficios de salud esperados en términos de prevención de la carga de enfermedad y hay poca o ninguna capacidad de monitorización o evaluación. Esto hace que, por un lado, su impacto en salud sea incierto y las garantías de calidad, cuestionables (54). Además, en muchos casos supone una carga añadida al sistema sanitario que, o bien realiza todo el proceso de cribado, consumiendo recursos sin que se puedan evaluar sus resultados, o bien asume la carga de confirmación diagnóstica y manejo posterior de anomalías detectadas por proveedores privados de servicios que han realizado únicamente la prueba de cribado inicial. Por tanto, no solo la eficacia, sino también la eficiencia de este tipo de cribado se encuentran comprometidas. Teniendo en cuenta todo lo anterior, habría que ser cuidadoso a la hora de valorar las implicaciones éticas y sociales del cribado oportunista,

más aún cuando suelen ser los grupos sociales más favorecidos y con mejores niveles globales de salud los que más frecuentemente acceden a estas actividades.

En contraposición al cribado oportunista encontramos el cribado dentro programas organizados. En este caso hay una estrategia, política o recomendación oficial que define, como mínimo, la prueba de cribado y la diagnóstica, los intervalos de tiempo entre pruebas o seguimientos y el grupo de población diana, y donde existe una estructura que garantice la calidad. El programa de cribado organizado debe ser poblacional, es decir, que se ofrezca activamente a toda la población diana, de manera sistemática y dentro de un marco reglado de política sanitaria. Los programas de cribado poblacionales son un proceso organizado e integrado en el sistema de salud en el que todas las actividades están planificadas, coordinadas, monitorizadas y evaluadas dentro de un marco de mejora continua de la calidad, garantizando los principios de eficiencia y equidad.

El programa de cribado poblacional es un sistema complejo que supone la realización de numerosas actividades en diferentes niveles, todas ellas adecuadamente coordinadas y articuladas. Para que todo este conjunto de actividades puedan derivar en el objetivo final, lograr un beneficio neto en salud, es esencial que las funciones y responsabilidades de cada actor estén claramente definidas y que haya una estructura de coordinación firmemente implicada en cada etapa del proceso.

#### SITUACIÓN EN EUROPA Y ESPAÑA

En el año 1999, el Comité Asesor en la Prevención del Cáncer recomendó a los Estados miembros de la Unión Europea el uso del cribado de CCR en población asintomática a partir de los 50 años enmarcándolo dentro de programas poblacionales (55). De los 28 Estados miembros de la Unión Europea, 20 ya cuentan con un programa poblacional de CCR, aunque en diferentes fases de implementación (piloto, regional o nacional). De los países restantes, tres tienen programas oportunistas (Alemania, Grecia y Letonia) y solo 3 (Bulgaria, Rumania y República Eslovaca) no disponen de ningún tipo de programa (56).

En 2005, la Estrategia en Cáncer del Sistema Nacional de Salud adoptó la recomendación europea para llevar a cabo estudios piloto en España. Esta recomendación fue ratificada en 2009, incluyendo los objetivos de iniciar y continuar los programas establecidos con miras a lograr el 50% de cobertura en 2015 (57). En 2014, el Ministerio de Salud incluyó el cribado como servicio básico de salud en el Catálogo Nacional de Salud (58).

En España, actualmente todas las comunidades autónomas han iniciado programas de cribado de CCR, algunos localmente y otros en todo el territorio. La cobertura global del programa de cribado de CCR en España está en torno al 31%, aunque hay comunidades que ya han alcanzado el 100% (59). Cataluña fue la primera comunidad autónoma en implementar un programa de cribado

de CCR, fue en el año 2000 en el municipio de l'Hospitalet de Llobregat (Barcelona) (60).

#### POBLACIÓN DIANA

La población diana es aquella a quien se dirige el programa de cribado y, por tanto, la que más se puede beneficiar de participar.

La mayoría de programas, tanto nacionales como internacionales se dirigen a hombres y mujeres  $\geq 50$  años (por ser esta edad a partir de la cual es más frecuente desarrollar CCR), asintomáticos y sin antecedentes personales ni familiares de CCR, ni otros antecedentes que hagan aumentar el riesgo de desarrollar CCR; es la población que llamamos de riesgo medio. El rango de edad incluido en la población diana es variable según el país, siendo los 74 años la edad más tardía de finalización en la mayoría de programas de cribado europeos y en España hay bastante consenso siendo para casi todos el de 50 a 69 años (56,59).

#### CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

No todo el mundo es susceptible de beneficiarse de los programas de cribado de CCR. Existen dos grandes grupos de criterios de exclusión: aquellos que hacen que la persona salga del programa de manera definitiva (por tener antecedentes personales o familiares concretos que lo hacen susceptible de ser vigilado más intensamente por algún especialista) y los criterios temporales que hacen que no pueda realizar el cribado en ese momento pero sí más adelante (Tabla I).

#### TEST DE CRIBADO Y PERIODICIDAD

Uno de los puntos más importantes de los programas de detección precoz es la prueba que se ofrece inicialmente para "cribar", es decir, para identificar aquellas personas que tienen una probabilidad superior de desarrollar un CCR. La prueba de cribado puede condicionar en gran medida la participación de la población diana.

Como ya hemos visto previamente, existen diferentes pruebas o exploraciones para poder utilizar en la detección precoz del CCR, y cada vez más por el potencial de las tecnologías emergentes; sin embargo, no todas cumplen con los criterios requeridos para poder ser instauradas como prueba de cribado en los programas poblacionales. Estos criterios son:

- Tener resultados aceptables de sensibilidad y especificidad.
- Haber demostrado una reducción en la mortalidad por CCR.
- Tener una buena aceptación por parte de la población diana.
- Tener un bajo coste.

TABLA I  
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN DEL PROGRAMA DE CRIBADO DE CÁNCER COLORRECTAL

<i>Criterios de exclusión definitivos</i>	<i>Criterios de exclusión temporales</i>
Antecedentes personales de adenomas colorrectales o cáncer colorrectal	Colonoscopia con resultado normal realizada hace < 5 años
Antecedentes familiares con criterios de alto riesgo de desarrollar cáncer colorrectal	Test de sangre oculta en heces realizado recientemente
Enfermedad Inflamatoria Intestinal	Dirección postal incorrecta
Enfermedad terminal o incapacitante grave	Enfermedades o situaciones que imposibiliten momentáneamente realizar el test
Colectomía total	Síntomas o signos sospechosos de cáncer colorrectal

En este sentido, las tres pruebas actualmente más aceptadas son el TSOH, la colonoscopia y la sigmoidoscopia, aunque las únicas que han demostrado reducción de la mortalidad a través de ensayos clínicos controlados y aleatorizados son el TSOH y la sigmoidoscopia.

El FIT se perfila como el mejor test para el cribado, por su mejor aceptación entre la población. Pero sus valores de sensibilidad, distantes aún de los del *gold estándar* (colonoscopia) obligan a seguir investigando para encontrar un mejor test.

Los programas poblacionales de cribado europeos utilizan mayoritariamente el TSOH bienal como prueba de cribado y la colonoscopia como prueba confirmatoria. El TSOH más usado es el FIT (Fig. 2).

Las recomendaciones establecidas a nivel de las guías existentes (12) recomiendan los siguientes intervalos:

- TSOH anual o bienal.
- Sigmoidoscopia, enema de bario de doble contraste (DCBE) o TC colonografía cada 5 años.
- Colonoscopia cada 10 años.

En España se utiliza de manera generalizada el TSOH inmunológico bienalmente. Los participantes con un TSOH negativo vuelven a ser invitados a la siguiente ronda (pasados dos años), siempre que se cumplan los criterios de inclusión.

#### TEST DIAGNÓSTICO

Los programas que se basan en el TSOH como prueba de cribado, requieren de una prueba confirmatoria para los casos positivos. En la inmensa mayoría de programas, esta prueba es la colonoscopia, que se realiza bajo sedación.

El resultado de la colonoscopia, ya sea cuando se utiliza como prueba de cribado o como prueba confirmatoria tras un TSOH, condicionará el seguimiento posterior del individuo, el cual puede continuar en el programa de cribado o quedar excluido según las lesiones que se encuentren. Si no presenta ninguna lesión adenomato-



Fig. 2. Test utilizados para el cribado de cáncer colorrectal en la Unión Europea, 2016. gFOBT: test de sangre oculta en heces guayaco; FIT: test de sangre oculta en heces inmunológico; TC: colonoscopia; FS: sigmoidoscopia. Fuente: *Cancer Screening in the European Union (2017)*.

sa ni cáncer, a los 10 años y dependiendo de la edad que tengan pasado este tiempo, se la vuelve a invitar al Programa para realizar de nuevo el TSOH o se debe controlar mediante una colonoscopia. Las personas con lesiones adenomatosas no avanzadas vuelven a ser invitadas al Programa a realizar el TSOH pasados 2 años, siempre que cumplan con los criterios de inclusión, en caso contrario deben realizarse un control con colonoscopia a los 5-10 años. El resto de lesiones adenomatosas requieren un control a 1 o 3 años, según sus características y quedan excluidas del Programa. Todos los cánceres se derivan al comité multidisciplinar de CCR para decidir el tratamiento oncológico más adecuado.

PRINCIPALES RESULTADOS DE LOS PROGRAMAS DE CRIBADO EN ESPAÑA

La participación es uno de los principales indicadores para medir la efectividad del programa. Aunque con los años este indicador ha ido mejorando en la mayoría de programas alcanzando el valor aceptable (45%), se deben realizar mayores esfuerzos para incrementarlo. La participación media en España se sitúa en el 52% (año 2013) siendo mayor entre las mujeres y entre las personas de más edad (60-69 años). La positividad al test se sitúa alrededor del 7% siendo más alta entre los hombres que en las mujeres (8,2% vs. 5,2%) y entre las personas mayores. Las tasas de detección de adenomas avanzados y de CCR son de 20,7% y 2,8%, respectivamente, más elevadas entre los hombres, entre el grupo de 60 a 69 años de edad y entre las personas cribadas por primera vez. El 70% de los cánceres detectados a través de los programas se diagnostican en estadios iniciales (I, II) (61,62). El valor predictivo positivo (VPP) de neoplasia avanzada (adenoma avanzado o CCR) es del 42,8% y el VPP de neoplasia (cualquier adenoma o CCR) del 60,0%.

Aunque los resultados obtenidos están dentro de los estándares que marcan las guías de calidad, se deberían concentrar los esfuerzos primero para alcanzar el 100% de cobertura en todo el territorio español y luego mejorar la participación. Todo ello sin descuidar el resto de indicadores ya sean de estructura, proceso o resultado.

CORRESPONDENCIA:

Gemma Binefa Rodríguez  
Programa de Prevención y Control del Cáncer  
Institut Català d'Oncologia  
Av. Gran Via, 199-203  
08908 L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona  
e-mail: gbinefa@iconcologia.net

BIBLIOGRAFÍA

- Farrington SM, Tenesa A, Barnetson R, Wiltshire A, Prendergast J, Porteous M, et al. Germline susceptibility to colorectal cancer due to base-excision repair gene defects. *Am J Hum Genet* 2005;77(1):112-9.
- Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell* 1990;61(5):759-67.
- Karsa LV, Lignini TA, Patnick J, Lambert R, Sauvaget C. The dimensions of the CRC problem. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2010;24(4):381-96.
- Wilson J, Jungner G. Principles and practice of screening for disease. *Who G*, editor. Geneva: WH; 1968.
- Strong K, Wald N, Miller A, Alwan A. Current concepts in screening for noncommunicable disease: World Health Organization Consultation Group Report on methodology of noncommunicable disease screening. *J Med Screen* 2005;12(1):12-9.
- Knudsen AB, Zauber AG, Rutter CM, Naber SK, Doria-Rose VP, Pabiniak C, et al. Estimation of Benefits, Burden, and Harms of Colorectal Cancer Screening Strategies. *JAMA* 2016;315(23):2595.
- Graser A, Stieber P, Nagel D, Schäfer C, Horst D, Becker CR, et al. Comparison of CT colonography, colonoscopy, sigmoidoscopy and faecal occult blood tests for the detection of advanced adenoma in an average risk population. *Gut* 2009;58(2):241-8.
- Brenner H, Chang-Claude J, Jansen L, Knebel P, Stock C, Hoffmeister M. Reduced risk of colorectal cancer up to 10 years after screening, surveillance, or diagnostic colonoscopy. *Gastroenterology* 2014;146(3):709-17.
- Kaminski MF, Bretthauer M, Zauber AG, Kuipers EJ, Adami HO, Van Ballegooijen M, et al. The NordICC Study: Rationale and design of a randomized trial on colonoscopy screening for colorectal cancer. *Endoscopy* 2012;44(7):695-702.
- Castells A, Quintero E. Programmatic Screening for Colorectal Cancer: The COLONPREV Study. *Dig Dis Sci* 2015;60(3):672-80.
- Corley DA, Jensen CD, Marks AR. Can we improve adenoma detection rates? A systematic review of intervention studies. *Gastrointest Endosc* 2011;74(3):656-65.
- European Commission. European Guidelines for Quality Assurance in Colorectal Cancer Screening and Diagnosis. First. Segnan N, Patnick J, von Karsa L, editor. Luxembourg: Publications Office of the European Union; 2010.
- Medina GG, McQueen A, Greisinger AJ, Bartholomew LK, Vernon SW. What would make getting colorectal cancer screening easier? Perspectives from screeners and nonscreeners. *Gastroenterol Res Pract* 2012;2012:895807.
- Imperiale TF, Wagner DR, Lin CY, Larkin GN, Rogge JD, Ransohoff DF. Risk of advanced proximal neoplasms in asymptomatic adults according to the distal colorectal findings. *N Engl J Med* 2000;343(3):169-74.
- Farraye FA, Wallace M. Clinical significance of small polyps found during screening with flexible sigmoidoscopy. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2002;12(1):41-51.
- Schoen RE, Pinsky PF, Weissfeld JL, Yokochi LA, Church T, Laiyemo AO, et al. Colorectal-cancer incidence and mortality with screening flexible sigmoidoscopy. *N Engl J Med* 2012;366(25):2345-57.
- Atkin WS, Edwards R, Kralj-Hans I, Wooldrage K, Hart AR, Northover JM, et al. Once-only flexible sigmoidoscopy screening in prevention of colorectal cancer: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2010;375(9726):1624-33.
- Segnan N, Armaroli P, Bonelli L, Risio M, Sciallero S, Zappa M, et al. Once-only sigmoidoscopy in colorectal cancer screening: Follow-up findings of the Italian randomized controlled trial - SCORE. *J Natl Cancer Inst* 2011;103(17):1310-22.
- Scheitel SM, Ahlquist DA, Wollan PC, Hagen PT, Silverstein MD. Colorectal cancer screening: a community case-control study of proctosigmoidoscopy, barium enema radiography, and fecal occult blood test efficacy. *Mayo Clin Proc* 1999;74(12):1207-13.
- Winawer SJ, Stewart ET, Zauber AG, Bond JH, Ansel H, Wayne JD, et al. A comparison of colonoscopy and double-contrast barium enema for surveillance after polypectomy. National Polyp Study Work Group. *N Engl J Med* 2000;342(24):1766-72.
- von Wagner C, Ghanouni A, Halligan S, Smith S, Dadswell E, Lilford RJ, et al. Patient acceptability and psychologic consequences of CT colonography compared with those of colonoscopy: results from a multicenter randomized controlled trial of symptomatic patients. *Radiology* 2012;263(3):723-31.
- Sosna J, Morrin MM, Kruskal JB, Lavin PT, Rosen MP, Raptopoulos V. CT colonography of colorectal polyps: a metaanalysis. *AJR Am J Roentgenol* 2003;181(6):1593-8.
- Rosman AS, Korsten MA. Meta-analysis comparing CT colonography, air contrast barium enema, and colonoscopy. *Am J Med* 2007;120(3):203-210.e4.
- Sweet A, Lee D, Gairy K, Phiri D, Reason T, Lock K. The impact of CT colonography for colorectal cancer screening on the UK NHS: costs, healthcare resources and health outcomes. *Appl Health Econ Health Policy* 2011;9(1):51-64.



25. Obstein KL, Valdastrì P. Advanced endoscopic technologies for colorectal cancer screening. *World J Gastroenterol* 2013;19(4):431-9.
26. Hewitson P, Glasziou P, Watson E, Towler B, Irwig L. Cochrane systematic review of colorectal cancer screening using the fecal occult blood test (Hemoccult): An update. *Am J Gastroenterol* 2008;103(6):1541-9.
27. Pignone M, Campbell MK, Carr C, Phillips C. Meta-analysis of dietary restriction during fecal occult blood testing. *Eff Clin Pract* 2001;4(4):150-6.
28. Burch JA, Soares-Weiser K, St John DJB, Duffy S, Smith S, Kleijnen J, et al. Diagnostic accuracy of faecal occult blood tests used in screening for colorectal cancer: a systematic review. *J Med Screen* 2007;14(3):132-7.
29. van Dam L, Kuipers EJ, van Leerdam ME. Performance improvements of stool-based screening tests. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2010;24(4):479-92.
30. Grazzini G, Ventura L, Zappa M, Ciatto S, Confortini M, Rapi S, et al. Influence of seasonal variations in ambient temperatures on performance of immunochemical faecal occult blood test for colorectal cancer screening: observational study from the Florence district. *Gut* 2010;59(11):1511-5.
31. Morikawa T, Kato J, Yamaji Y, Wada R, Mitsushima T, Shiratori Y. A comparison of the immunochemical fecal occult blood test and total colonoscopy in the asymptomatic population. *Gastroenterology* 2005;129(2):422-8.
32. Vilkin A, Rozen P, Levi Z, Waked A, Maoz E, Birkenfeld S, et al. Performance characteristics and evaluation of an automated-developed and quantitative, immunochemical, fecal occult blood screening test. *Am J Gastroenterol* 2005;100(11):2519-25.
33. Haug U, Hundt S, Brenner H. Quantitative immunochemical fecal occult blood testing for colorectal adenoma detection: evaluation in the target population of screening and comparison with qualitative tests. *Am J Gastroenterol* 2010;105(3):682-90.
34. Mila N, García M, Binefa G, Borrás JM, Espinas JA, Moreno V. Adherencia al programa poblacional de detección precoz de cáncer colorrectal en Catalunya, 2000-2008. *Gac Sanit* 2012;26(3):217-22.
35. García M, Binefa G, Milà N. False-positive results in colorectal cancer screening: what do we know? *Color Cancer* 2012;1(6):447-50.
36. Kim NH, Park JH, Park D II, Sohn C II, Choi K, Jung YS. Risk factors for false fecal immunochemical test results in colorectal cancer screening. *J Clin Gastroenterol* 2016;0(0):1-9.
37. Wood LD, Parsons DW, Jones S, Lin J, Sjöblom T, Leary RJ, et al. The genomic landscapes of human breast and colorectal cancers. *Science* 2007;318(5853):1108-13.
38. Irizarry RA, Ladd-Acosta C, Wen B, Wu Z, Montano C, Onyango P, et al. The human colon cancer methylome shows similar hypo- and hypermethylation at conserved tissue-specific CpG island shores. *Nat Genet* 2009;41(2):178-86.
39. Sabates-Bellver J, Van der Flier LG, de Palo M, Cattaneo E, Maake C, Rehauer H, et al. Transcriptome profile of human colorectal adenomas. *Mol Cancer Res* 2007;5(12):1263-75.
40. Friedman DB, Hill S, Keller JW, Merchant NB, Levy SE, Coffey RJ, et al. Proteome analysis of human colon cancer by two-dimensional difference gel electrophoresis and mass spectrometry. *Proteomics* 2004;4(3):793-811.
41. Ahlquist DA, Harrington JJ, Burgart LJ, Roche PC. Morphometric analysis of the mucocellular layer overlying colorectal cancer and normal mucosa: relevance to exfoliation and stool screening. *Hum Pathol* 2000;31(1):51-7.
42. Zou H, Taylor WR, Harrington JJ, Hussain FTN, Cao X, Loprinzi CL, et al. High detection rates of colorectal neoplasia by stool DNA testing with a novel digital melt curve assay. *Gastroenterology* 2009;136(2):459-70.
43. Imperiale TF, Ransohoff DF, Itzkowitz SH, Levin TR, Lavin P, Lidgard GP, et al. Multitarget stool DNA testing for colorectal-cancer screening. *N Engl J Med* 2014;370(14):1287-97.
44. Altomare DF, Di Lena M, Giuratrabocchetta S. MicroRNA: future perspectives in colorectal cancer. *Colorectal Dis* 2012;14(2):133-4.
45. Osborn NK, Ahlquist DA. Stool screening for colorectal cancer: molecular approaches. *Gastroenterology* 2005;128(1):192-206.
46. Diehl F, Li M, Dressman D, He Y, Shen D, Szabo S, et al. Detection and quantification of mutations in the plasma of patients with colorectal tumors. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102(45):16368-73.
47. Tsouma A, Aggeli C, Pissimissis N, Lembessis P, Zografos GN, Koutsilieris M. Circulating tumor cells in colorectal cancer: detection methods and clinical significance. *Anticancer Res* 2008;28(6B):3945-60.
48. Church TR, Wandell M, Lofton-Day C, Mongin SJ, Burger M, Payne SR, et al. Prospective evaluation of methylated SEPT9 in plasma for detection of asymptomatic colorectal cancer. *Gut* 2014;63(2):317-25.
49. Mostert B, Sieuwerts AM, Martens JWM, Sleijfer S. Diagnostic applications of cell-free and circulating tumor cell-associated miRNAs in cancer patients. *Expert Rev Mol Diagn* 2011;11(3):259-75.
50. Werner S, Krause F, Rolny V, Strobl M, Morgenstern D, Datz C, et al. Evaluation of a 5-Marker Blood Test for Colorectal Cancer Early Detection in a Colorectal Cancer Screening Setting. *Clin Cancer Res* 2016;22(7):1725-33.
51. Song YF, Xu ZB, Zhu XJ, Tao X, Liu JL, Gao FL, et al. Serum Cyr61 as a potential biomarker for diagnosis of colorectal cancer. *Clin Transl Oncol* 2016 Oct 14 Epub.
52. Feng B, Yue F, Zheng M-H. Urinary markers in colorectal cancer. *Adv Clin Chem* 2009;47:45-57.
53. Song BP, Jain S, Lin SY, Chen Q, Block TM, Song W, et al. Detection of hypermethylated vimentin in urine of patients with colorectal cancer. *J Mol Diagn* 2012;14(2):112-9.
54. Lyng E, Törnberg S, Von Karsa L, Segnan N, Van Delden JIM. Determinants of successful implementation of population-based cancer screening programmes. *Eur J Cancer* 2012;48(5):743-8.
55. Recommendations on cancer screening in the European union. Advisory Committee on Cancer Prevention. *Eur J Cancer* 2000;36(12):1473-8.
56. European Commission. Cancer screening in the European Union. Report on the implementation of the Council Recommendation on cancer screening. International Agency for Research on Cancer. Lyon; 2017.
57. Ministerio de Sanidad y Política Social. Estrategia en Cáncer del Sistema Nacional de Salud. *Minist Sanid y Política Soc* 2010;1-172.
58. Spanish Ministry of Health Social Services and Equality. Orden SSI/2065/2014, 31 de octubre, por la que se modifican los anexos I, II y III del Real Decreto 1030/2006, 15 de septiembre, por el que se establece la cartera de servicios comunes del Sistema Nacional de Salud y el procedimiento para su actualización; 2014. pp. 91369-82.
59. Spanish Cancer Screening Network [Internet]. [cited 2016 May 31]. Available from: <http://www.cribadocancer.es/>
60. Binefa G, García M, Milà N, Fernández E, Rodríguez-Moranta F, Gonzalo N, et al. Colorectal cancer screening programme in Spain: results of key performance indicators after five Rounds (2000-2012). *Sci Rep* 2016;6:19532.
61. Pérez E. Situación actual del cribado en España: implantación e indicadores. [internet]. Available from: [http://www.cribadocancer.es/images/archivos/06\\_IndicadoresCCR.pdf](http://www.cribadocancer.es/images/archivos/06_IndicadoresCCR.pdf).
62. Salas D, Portillo I, Espinàs JA, Ibáñez J, Vanaclocha M, Pérez Riquelme F, et al. Implementation of colorectal cancer screening in Spain. *Eur J Cancer Prev* 2016;1.

# Tratamiento quirúrgico del cáncer colorrectal primario

A. PALOMARES CANO, M. SERRADILLA MARTÍN, A. SERRABLO REQUEJO

*Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza*

## RESUMEN

El cáncer colorrectal es uno de los cánceres de mayor prevalencia a nivel mundial, siendo el más frecuente, si tenemos en cuenta ambos sexos, en España. Esto nos indica la importancia de su diagnóstico precoz y de la elección de la mejor pauta terapéutica posible a seguir para los pacientes y de forma individualizada. En este contexto, en las últimas décadas ha habido un esfuerzo en mejorar el cribado poblacional, las técnicas de imagen diagnósticas, la utilización de tratamientos neo y adyuvantes y, por último, en el desarrollo de técnicas quirúrgicas con mejores resultados oncológicos y mejora en la calidad de vida del paciente.

**PALABRAS CLAVE:** Cáncer colorrectal. Cáncer de colon. Cáncer de recto. Cirugía. Laparoscopia.

## INTRODUCCIÓN

A nivel mundial, el cáncer colorrectal (CCR) representa casi un 10% del total de los cánceres y fue el tercer cáncer en incidencia en 2012 con 1.360.500 nuevos casos, 746.000 casos en hombres y 614.000 en mujeres (1). En Europa, si contamos ambos sexos, ocupó la segunda posición después del cáncer de mama (1) y en España la primera posición. El CCR es todavía un importante problema de salud en nuestro país. Afectará a 1 de cada 20 hombres y a 1 de cada 30 mujeres antes de cumplir los 74 años. La supervivencia a los 5 años se sitúa en un 64% (por encima de la media europea). La evolución de su incidencia, la alta prevalencia de sus principales factores de riesgo conocidos (dieta inadecuada, sobrepeso, sedentarismo) y la posibilidad de un

## ABSTRACT

*Colorectal cancer is one of the most prevalent cancers worldwide, being the most frequent, if we consider both sexes, in Spain. This indicates the importance of their early diagnosis and the choice of the best possible therapeutic regimen to follow for patients in an individualized way. In this context, in the last decades, there has been an effort to improve screening, diagnostic imaging techniques, the use of neo and adjuvant treatments and, finally, the development of surgical techniques with better oncological results and improvement in the quality of life of the patient.*

**KEY WORDS:** *Colorectal cancer. Colon cancer. Rectal cancer. Surgery. Laparoscopy.*

diagnóstico precoz efectivo, demuestran la necesidad de ampliar la implementación de programas poblacionales de detección precoz hasta cubrir el 100% de la población de 50 a 69 años de edad.

Las claves del avance en el manejo del CCR en las últimas décadas tienen que ver con la mejora en la estadiificación del tumor y del procedimiento quirúrgico, junto con el avance en la quimiorradioterapia. El concepto de escisión total del mesorrecto (2) (TME) y la resección con márgenes libres (3) son la base del tratamiento quirúrgico con respecto al cáncer rectal (CR). Fundamental ha sido también la creación de grupos multidisciplinares (4) formados por cirujanos, oncólogos, digestólogos, radiólogos, radioterapeutas y patólogos que estudian cada paciente de forma individualizada y llegan a la mejor estrategia terapéutica posible.

Aunque la mortalidad está generalmente asociada con la diseminación sistémica de la enfermedad, la recidiva local del tumor se ha asociado principalmente al fracaso en la técnica quirúrgica y es responsable de una importante morbilidad.

El CCR se subdivide tanto clínica como quirúrgicamente en dos entidades con comportamientos evolutivos, pronósticos y de supervivencia diferentes, y con alternativas quirúrgicas distintas con diferente morbi-mortalidad. Por lo tanto, trataremos cada una por separado.

#### CÁNCER DE COLON (CC)

Es el tumor más frecuente del tubo digestivo y el tratamiento quirúrgico es el único curativo para el localizado y también para algunos casos más avanzados en los que debiera hacerse un tratamiento adyuvante tras su exéresis.

#### DIAGNÓSTICO

En el colon derecho destacan los síntomas tales como anemia y melena, pérdida de peso, astenia y dolor abdominal, mientras que en el CC izquierdo los síntomas principales son la rectorragia, el dolor abdominal y los cambios en el hábito defecatorio.

Con respecto a los marcadores tumorales, en este tipo de cáncer son 2 los principales: CEA y CA 19.9. El CEA nos sirve de factor pronóstico tras el tratamiento quirúrgico, mientras que el CA 19.9 nos informa acerca de la afectación locorregional. El pilar fundamental del diagnóstico es la realización de una colonoscopia, permitiendo diagnosticar entre el 90-95% de tumores además de detectar tumores sincrónicos (hasta un 2-9% en el CC). En los casos en los que no es posible su realización está indicado el estudio mediante TAC o RM. Además, es imprescindible la realización de una TAC toraco-abdominal para descartar metástasis a distancia y afectación locorregional.

#### PREPARACIÓN PREOPERATORIA

Con respecto a la *preparación mecánica* del colon, muchos protocolos *fast-track* en la cirugía CCR la han omitido. Sin embargo, hay casos en los que puede ser beneficiosa todavía, como por ejemplo cuando se plantea la laparoscopia (por el mejor manejo del intestino sin heces) o la colonoscopia intraoperatoria (5).

Es necesaria la *profilaxis tromboembólica* con heparina de bajo peso molecular desde el día antes de la intervención, seguir durante todo el ingreso y continuar hasta 30 días después de la cirugía.

La *profilaxis antibiótica* es obligatoria, pues se trata de una cirugía limpia-contaminada. Deberá de ser un

antibiótico que cubra tanto aerobios como anaerobios, bien en monodosis o combinados y teniendo en cuenta la flora hospitalaria, administrándose durante la inducción anestésica y repitiendo su dosis en las cirugías que excedan las 3 horas o en las que haya una pérdida sanguínea de más de 1.500 ml.

#### TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

La resección quirúrgica es la única modalidad de tratamiento curativo para el CC localizado y también puede ser indicada para pacientes seleccionados con enfermedad metastásica potencialmente resecable limitada en hígado y/o pulmón. El objetivo es la resección en bloque del tumor con unos márgenes de seguridad oncológicos correctos (6) (5 cm en cada lado), la exéresis de todo el territorio ganglionar correspondiente con las ligaduras vasculares en su origen y realizándose la disección circunferencial del tumor en el plano mesocólico. Las guías clínicas recomiendan un mínimo de 12 ganglios a estudiar para un correcto estadiaje tumoral (6,7); incluso la Asociación Americana de Oncología recomienda el uso de quimioterapia (QT) adyuvante en los pacientes con menos de 12 ganglios en la pieza quirúrgica, ya que existe una correlación directa entre el número de ganglios linfáticos evaluados por paciente después de la resección quirúrgica y la supervivencia (8).

El concepto de biopsia del ganglio centinela (BSGC) como una alternativa menos mórbida a la disección regional completa de los ganglios linfáticos está muy aceptada en pacientes con cáncer de mama y melanoma, pero su utilidad para otros tipos de tumor aún no se ha demostrado. Su contribución en el CC se ha abordado en estudios prospectivos y retrospectivos que sugieren que la BSGC por sí misma no puede mejorar la precisión de la estadificación ganglionar en el CC (9,10).

Con respecto a la vía de abordaje, los metaanálisis de ensayos clínicos aleatorios demuestran una recuperación más rápida sin ningún impacto perjudicial sobre la recurrencia o supervivencia con la colectomía laparoscópica comparada con la colectomía abierta para el tratamiento del CC. Por lo tanto, ante un cirujano experimentado en técnicas laparoscópicas, se sugiere el abordaje laparoscópico en lugar del abierto para pacientes con CC localizado no complicado y sin contraindicaciones generales a este tipo de abordaje (11,12).

En el CC estadio T4, con crecimiento hacia estructuras adyacentes, la cirugía debe incluir la resección multivisceral con un margen negativo (7,13). Esto ocurre hasta en un 10% de los casos, y aunque en casi la mitad de ellos estas adherencias son solo inflamatorias, se debe realizar la resección en bloque, no olvidando colocar clips radiopacos en el lecho quirúrgico para la radioterapia (RT) postoperatoria en el caso que sea necesaria. La resección multivisceral se asocia con mejor control local y mayor

supervivencia global (14). En algunas series, los resultados a largo plazo son comparables a los de los pacientes sometidos a resección estándar que no tienen adherencias a órganos adyacentes, aunque las tasas de morbilidad perioperatoria pueden ser mayores (15).

Con respecto al tipo de sutura, manual vs. mecánica, en ninguno de los estudios realizados hasta ahora se ha demostrado la superioridad de una con respecto a la otra, por lo que quedará a elección del cirujano según experiencia personal.

#### TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE COLON COMPLICADO

Los síntomas obstructivos están presentes en el 8% de los casos en el momento del diagnóstico inicial. La cirugía colorrectal de urgencia tiene mayores tasas de morbi-mortalidad que la cirugía electiva, y muchos pacientes requieren una colostomía temporal (intervención de Hartmann), que dará lugar a una disminución de su calidad de vida y que además en el 10-40% de los casos acaba siendo permanente. Actualmente, con propósito de evitar esto, se intenta realizar en paciente seleccionados, en una única cirugía de urgencias tanto la resección como la anastomosis primaria (16). Incluso la presencia de metástasis hepáticas en un paciente con buena calidad de vida no contraindica este tipo de actuación quirúrgica.

La utilización de *stents* tiene 2 objetivos: temporales, como puente a una cirugía electiva posterior (descompresión del colon que permite el estudio y la mejoría del estatus del paciente previo a la cirugía) y como tratamiento paliativo en los pacientes con enfermedad metastásica avanzada. Diferentes estudios comparando cirugía urgente vs. *stent* han presentado resultados inmediatos más favorables en los pacientes con *stent* en cuanto a infección de herida y morbilidad general (17). Sin embargo, existen hallazgos que relacionan a los *stents* como causa de peores resultados oncológicos a largo plazo. En la actualidad, sin tener ensayos clínicos a propósito del tema, parece lógico realizar una cirugía de urgencias asumiendo una mayor tasa de complicaciones iniciales con respecto al uso del *stents* en pacientes jóvenes sin comorbilidades importantes y colocar un *stent* aceptando el mayor riesgo de recidiva local en ancianos (> 70 años) o pacientes con alto riesgo quirúrgico (ASA III/IV) (17,18).

#### CÁNCER LOCALMENTE AVANZADO, METASTÁSICO Y RECIDIVAS

Llamamos cáncer de colon localmente avanzado al T4 (invasión en los órganos adyacentes). La QT neoadyuvante está indicada en pacientes con cáncer de colon localmente avanzado. Las pautas basadas en el consenso

de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) sugieren que los pacientes con cáncer de colon localmente irresecable o que son médicamente inoperables deben recibir quimioterapia.

Por otro lado, los beneficios de la QT adyuvante han sido demostrados en pacientes con enfermedad en estadio III (N+), obteniendo una reducción de aproximadamente el 30% en el riesgo de recidiva y una reducción del 22-32% en la mortalidad con pautas de QT actual. En el contexto de una enfermedad metastásica no resecable, los pacientes con síntomas o complicaciones en relación con el tumor primario se manejan según su gravedad y la condición médica del paciente.

La cuestión de realizar resección del tumor primario en pacientes asintomáticos con enfermedad metastásica no resecable es controvertida. Dado el riesgo relativamente bajo de hemorragia (3%), de obstrucción/perforación (7-14%) y las tasas relativamente altas de morbilidad perioperatoria, los pacientes asintomáticos con enfermedad en estadio IV pueden inicialmente ser manejados de forma conservadora (19,20). Según la NCCN no está indicado realizar la resección del tumor primario de colon a menos que exista un riesgo cierto de desarrollar complicaciones significativas. Los pacientes con CC con recidivas locales se pueden tratar con terapia multimodal. Aunque no existen ensayos prospectivos para guiar el tratamiento, el manejo de estos pacientes se basa en la QT, QT/RT y/o RT intraoperatoria junto con la cirugía.

#### CÁNCER DE RECTO (CR)

El tratamiento del CR ha evolucionado mucho en los últimos años a expensas de mejoras en su estadiaje, el empleo de terapias neoadyuvantes en los localmente avanzados y en la técnica quirúrgica con el concepto de ETM, la preservación nerviosa y las diferentes formas de reconstrucción de tránsito intestinal.

Mediante la excelencia en la técnica quirúrgica y una adecuada estrategia adyuvante decidida por un equipo multidisciplinar, se minimiza el riesgo de recidiva locorregional. En los últimos años no han existido muchos cambios en la preparación preoperatoria (aplicación del *fast-track*) y en la profilaxis tromboembólica.

#### ESTADIFICACIÓN LORORREGIONAL Y A DISTANCIA

En la última década, se ha realizado un enorme progreso en la mejora del estadio preoperatorio. Los datos necesarios a tener en cuenta para el estadiaje del CR son el grado de invasión parietal, la existencia de afectación ganglionar, el margen radial tumoral y el tamaño, distancia al canal anal y localización del tumor.

Las pruebas que habrá que hacer para determinar el estadio serán por tanto: *tacto rectal* y *rectoscopia rígida*

como primera exploración y medición de la distancia del tumor con respecto al margen anal, *colonoscopia* completa para descartar tumores sincrónicos y toma de biopsias, *ecografía endorrectal* –se ha demostrado que es de alta precisión en la selección de los tumores T1 adecuados para la escisión local (21)– cuya importancia radica en que es la prueba más útil en la determinación del grado de invasión parietal, *TAC* para estadificación de metástasis a distancia, *RMN* como prueba de elección actualmente en el estudio locorregional y *PET* que se emplea fundamentalmente en la detección de recidiva (teniendo una sensibilidad y especificidad para ello mayor que la *TAC* y la *RMN*) (22,23).

La *RMN* de alta resolución es la prueba de elección para la evaluación preoperatoria por su capacidad de valorar la distancia del tumor a la fascia mesorrectal. La afectación del margen de resección circunferencial (*MRC*) se ha considerado desde hace unos años un factor predictivo fundamental de recidiva locorregional en pacientes sometidos a *ETM* (< 1 mm se considera margen afecto) y la distancia del tumor a la fascia propia del recto es para la mayoría el dato más importante para decidir el empleo de tratamiento neoadyuvante (24). Por otro lado, su eficacia para valorar la invasión de la grasa y la presencia de ganglios potencialmente patológicos en el mesorrecto no difiere de la alcanzada por la *ecografía endorrectal*.

#### TRATAMIENTO NEOADYUVANTE

Importantes ensayos aleatorios han demostrado que las combinaciones de *RT* de ciclo corto o largo asociados a *QT* neoadyuvante reducen notablemente el riesgo de recidiva local para el *CR* resecable, aunque no se ha demostrado mejoría en la supervivencia. Otros autores apuntan a la utilización de *QT* neoadyuvante sin asociar *RT* para reducir el tamaño tumoral y evitar las complicaciones derivadas de esta. En este contexto, actualmente se está llevando a cabo el ensayo aleatorio denominado *FOXTROT* (25) para el *CC* y *CR* superior, pero los datos a largo plazo aún no están disponibles. Por tanto, actualmente se indica tratamiento neoadyuvante a todos los pacientes que presentan infiltración de la grasa mesorrectal o afectación ganglionar. Tras esta pauta de tratamiento se realiza una re-evaluación en la que existen cifras de respuesta completa de hasta el 20%. Han comenzado a realizarse estudios observacionales de los pacientes en estas situaciones en los que no se realiza intervención quirúrgica, siendo por lo pronto un abordaje experimental que necesita de ensayos aleatorios para poder establecerse como alternativa terapéutica (26-28).

#### DISECCIÓN DEL MESORRECTO

En la actualidad, la escisión parcial del mesorrecto (*EPM*) con un margen distal de 5 cm se recomienda para

la mayoría de los tumores del recto superior basándose en que la *EPM* es menos extensa y preserva la parte distal del recto y del mesorrecto. A largo plazo hay mejor resultado funcional (29,30) y hay menos complicaciones postoperatorias siendo tan oncológicamente segura como la *ETM* (31,32). Se han publicado tasas de recurrencia local entre el 4-8% con la realización de *EPM* para el *CR* superior sin el uso de tratamiento neoadyuvante, cifras que son iguales o mejores según el estudio comparativo con las tasas de recurrencia local de la *ETM* (31). Por tanto, los tumores del recto superior pueden no requerir *ETM* y pueden ser manejados óptimamente por la transección mesorrectal hasta 5 cm debajo del borde inferior del tumor (33,34), que es la distancia hasta la que se ha encontrado patología tumoral evidenciada en el estudio de las piezas quirúrgicas. Para las lesiones localizadas en el recto medio e inferior, se debe realizar *ETM* incluyendo toda la fascia mesorrectal. La *ETM* frente a la técnica clásica de disección roma ha reducido la afectación del margen radial de 25% al 7%.

#### MÁRGENES DISTAL Y RADIAL

Numerosos estudios demuestran que solo el 2,5% de los tumores tienen una progresión submucosa distal mayor de 2,5 cm y ese porcentaje engloba a tumores indiferenciados o en estadio avanzado, por lo que se ha aceptado como suficiente oncológicamente hablando un margen de 2 cm en *CR* bajo. Existe evidencia de margen de resección < 2 cm en pacientes sometidos a neoadyuvancia sin mayor incidencia de recidiva; son pacientes con lesiones localizadas cerca de los esfínteres a los que se realiza una cirugía conservadora de esfínteres (35). El *MRC* está considerado como el factor pronóstico independiente más importante de recidiva local (36). Un *MRC* positivo se relaciona con una peor supervivencia global y una peor supervivencia específica de la enfermedad. Además, se asocia con un riesgo significativamente mayor de recidiva de la enfermedad a distancia así como un aumento no estadísticamente significativo en las recidivas locales.

#### ESTOMAS DE PROTECCIÓN

La incidencia de fuga anastomótica después de la realización de una resección anterior baja varía del 2 al 25%, dependiendo del nivel de anastomosis, del diámetro y ubicación del tumor (37). Varios metanálisis sugieren que un estoma de protección reduce las tasas de fugas y reintervenciones (38,39). Un estudio prospectivo de 60 pacientes con un estoma temporal después de la cirugía de *CR* encontró buenas calificaciones con respecto a la calidad de vida (40). Actualmente, se recomienda realizar un estoma protector en pacientes sometidos a *ETM* con tratamiento neoadyuvante, en pacientes obesos, en anastomosis baja (< 6 cm del margen anal) y ante dudas sobre la integridad de

la anastomosis, así como ante pacientes que han presentado inestabilidad hemodinámica durante la intervención (39). Sin embargo, la literatura no proporciona definiciones adecuadas en cuanto a los criterios precisos para el uso de un estoma proximal después de resecciones rectales electivas. El estoma se puede realizar tanto en íleon como en colon, y aunque no existe ningún estudio que evidencie beneficios de unos con respecto al otro, en general es aceptado que es mejor realizar una ileostomía lateral. Recientemente, un análisis de más de 1.000 pacientes realizados en Japón informó de que un estoma de protección no tuvo relación significativa con la aparición de fugas anastomóticas sintomáticas, pero sirvieron para mitigar las consecuencias de la fuga reduciendo la necesidad de reintervenciones urgentes. Sin embargo, en su conclusión, estos autores afirmaron que no era posible presentar pautas claras con respecto a los criterios para la realización del estoma (41).

#### AMPUTACIÓN ABDOMINOPERINEAL (AAP)

En los últimos años el uso de la AAP ha descendido considerablemente gracias principalmente a la aparición de la ETM y a la mejora de la estadificación tumoral que permite un tratamiento precoz. Las indicaciones actuales son: pacientes con una afectación de la musculatura del esfínter anal o del septo rectovaginal, así como aquellos con una mala continencia preoperatoria o lesiones bajas sin margen distal adecuado (1 cm).

#### RESECCIÓN MULTIVISCERAL

Una resección multivisceral incluye la resección del recto junto con uno o más órganos adyacentes invadidos por el CR. Es una técnica necesaria para la resección oncológicamente curativa de los CR T4, en los que se ha realizado tratamiento neoadyuvante de inicio y tras posterior re-evaluación se plantea la resección en bloque de todas las estructuras afectadas. No podemos dejar de tener en cuenta que es un procedimiento que asocia muchas complicaciones y por tanto solo se utiliza cuando un procedimiento menos radical no sería suficiente (42). Se puede realizar como una exenteración pélvica total o parcial (modificada) dependiendo de la extensión de la enfermedad. En una revisión retrospectiva de 1.741 pacientes con CR T4M0, los pacientes tratados con resección multivisceral tuvieron una mejor supervivencia general a los 5 años que los tratados con una resección colorrectal estándar (35 vs. 28%) (43).

#### ABORDAJE LAPAROSCÓPICO

Recientemente, los grandes ensayos clínicos aleatorizados demuestran que la cirugía laparoscópica no es inferior

a la cirugía abierta en base a las tasas de supervivencia y control tumoral local. Sin embargo, en la mayoría de estos ensayos los pacientes con tumores T4 se excluyeron. Los avances tecnológicos en la instrumentación han aumentado el uso de la cirugía laparoscópica para el CR avanzado. Las imágenes de alta definición permiten una cirugía laparoscópica más precisa que las técnicas abiertas, incluso durante la cirugía para el estadio T4 o el CR recidivado. Y en manos de cirujanos experimentados se realiza con éxito la CR extendida, aunque aún no hay ensayos que informen acerca de la validez oncológica con este abordaje en este tipo de pacientes (44-49). Los beneficios potenciales y el seguimiento a corto plazo se centran en la disminución del dolor postoperatorio. La duración de la cirugía en todos los estudios es mayor en la cirugía laparoscópica vs. laparotómica de unos 24 a 55 minutos más de media. La cirugía laparoscópica de incisión única (SILS) también se ha realizado como abordaje para este tipo de tumores. Sin embargo, no hay ensayos clínicos controlados aleatorios disponibles para evaluar la viabilidad, la seguridad a corto plazo, la seguridad oncológica y los beneficios potenciales del SILS en comparación con la cirugía laparoscópica convencional para CCR (50).

#### CIRUGÍA LOCAL

Dependiendo de la etapa clínica, tamaño y localización del tumor primario, un CR puede ser tratado con escisión local o radical. La escisión local es una terapia apropiada para los pacientes que tienen CR en estadio temprano sin características de alto riesgo y para aquellos con enfermedades más avanzadas pero que no son aptos para la cirugía radical por comorbilidades asociadas: tumor T0-T1 polipoideo o nodular, menor de 3 cm, que involucra menos del 30% de la luz intestinal, móvil, con histología favorable, N0 y capaz de lograr márgenes claros libres con escisión local (42,51). La única desventaja con respecto a la escisión radical es que no extirpa ganglios linfáticos mesorrectales y, por tanto, podría perder metástasis ganglionares o depósitos de células tumorales en el mesorrecto (52).

Los pacientes con histologías desfavorables T1 o T2 también pueden ser tratados con cirugía local asociando tratamiento neoadyuvante y/o adyuvante si presentan comorbilidades médicas que impidan cualquier cirugía radical, la rechazan o tienen una esperanza de vida corta debido a una enfermedad metastásica (53,54).

El CR puede ser extirpado localmente mediante técnicas de escisión transanal (TAE) o técnicas de cirugía endoscópica transanal (TES). La elección de la técnica depende de la localización del tumor y la experiencia del cirujano.

- TAE: actualmente menos común y como desventaja su alta tasa de recurrencia hasta del 31% según los estudios (55).

– *TES*: Se puede realizar con una de tres plataformas: microcirugía endoscópica transanal (TEM), operación transanal endoscópica (TEO) o cirugía transanal mínimamente invasiva (TAMIS). En comparación con TAE, TES ofrece mejor visualización, exposición y acceso. Como resultado, TES se asoció con menores tasas de fragmentación de muestras, márgenes positivos y recidiva local que TAE (56). En los pacientes con histologías desfavorables (pT2 o mayor, presencia de márgenes positivos, mala diferenciación o invasión linfática/perineural) se debe completar el tratamiento quirúrgico con una cirugía transabdominal radical preferiblemente entre las primeras 1-8 semanas postquirúrgicas, puesto que de no ser así la tasa de recurrencia local se eleva al 26-47% (57) según las series. Aquellos que no pueden o no quieren someterse a una cirugía radical adicional se tratan con QT-RT adyuvante. Las recidivas locales se observan principalmente dentro de los primeros 3 años después de la escisión local. Por lo tanto, la vigilancia endoscópica intensa se recomienda durante los primeros 3-5 años después de una escisión local.

#### RECIDIVA

Entre un 25 y un 50% de los pacientes sometidos a intervenciones curativas por CCR sufrirá algún tipo de recurrencia de la enfermedad; de estos, menos de un 30% presentarán lesiones resecables y un porcentaje no bien conocido será potencialmente curable. La RT intraoperatoria (58) se puede emplear en recidivas y en cáncer localmente avanzado. Sus ventajas incluyen un mayor control local en cánceres con alto riesgo de recidiva, tratando de forma específica el área de mayor riesgo. En los pacientes que presentan un CR recidivado o metastásico que no es resecable, el objetivo de la cirugía es aliviar los síntomas por complicaciones del mismo (obstrucción y/o hemorragia), mediante el uso de estomas proximales o prótesis endoluminales.

#### CORRESPONDENCIA:

Ana Palomares  
Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo  
Hospital Universitario Miguel Servet  
Paseo Isabel la Católica, 1-3  
50009 Zaragoza  
e-mail: anapalca@hotmail.com

#### BIBLIOGRAFÍA

- Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015;136:E359-86.
- Heald RJ, Husband EM, Ryall RD. The mesorectum in rectal cancer surgery—the clue to pelvic recurrence? *Br J Surg* 1982;69:613-6.
- Adam JJ, Mohamdee MO, Martin IG, et al. Role of circumferential margin involvement in the local recurrence of rectal cancer. *Lancet* 1994;344:707-11.
- Burton S, Brown G, Daniels IR, et al. MRI directed multidisciplinary team preoperative treatment strategy: the way to eliminate positive circumferential margins? *Br J Cancer* 2006;94:351-7.
- Dahabreh IJ, Steele DW, Shah N, et al. Oral Mechanical Bowel Preparation for Colorectal Surgery: Systematic Review and Meta-Analysis. *Dis Colon Rectum* 2015;58:698-707.
- Nelson H, Petrelli N, Carlin A, et al. Guidelines 2000 for colon and rectal cancer surgery. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:583-96.
- McGory ML, Shekelle PG, Ko CY. Development of quality indicators for patients undergoing colorectal cancer surgery. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:1623-33.
- Chang GJ, Rodríguez-Bigas MA, Skibber JM, et al. Lymph node evaluation and survival after curative resection of colon cancer: systematic review. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:433-41.
- Faerden AE, Sjo OH, Andersen SN, et al. Sentinel node mapping does not improve staging of lymph node metastasis in colonic cancer. *Dis Colon Rectum* 2008;51:891-6.
- Cahill RA, Bembek A, Sirop S, et al. Sentinel node biopsy for the individualization of surgical strategy for cure of early-stage colon cancer. *Ann Surg Oncol* 2009;16:2170-80.
- Zheng Z, Jemal A, Lin CC, et al. Comparative effectiveness of laparoscopy vs. open colectomy among nonmetastatic colon cancer patients: an analysis using the National Cancer Data Base. *J Natl Cancer Inst* 2015;6:107.
- Kitano S, Inomata M, Mizusawa J, et al. Survival outcomes following laparoscopic versus open D3 dissection for stage II or III colon cancer (JCOG0404): A phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017;2:261-8.
- Otchy D, Hyman NH, Simmang C, et al. Practice parameters for colon cancer. *Dis Colon Rectum* 2004;47:1269-84.
- Govindarajan A, Coburn NG, Kiss A, et al. Population-based assessment of the surgical management of locally advanced colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:1474-81.
- Nakafusa Y, Tanaka T, Tanaka M, et al. Comparison of multivisceral resection and standard operation for locally advanced colorectal cancer: analysis of prognostic factors for short-term and long-term outcome. *Dis Colon Rectum* 2004;47:2055-63.
- Lee EC, Murray JJ, Coller JA, et al. Intraoperative colonic lavage in nonelective surgery for diverticular disease. *Dis Colon Rectum* 1997;40:669-74.
- Sloothaak DA, Van den Berg MW, Dijkgraaf MG, et al. Oncological outcome of malignant colonic obstruction in the Dutch Stent-In 2 trial. *Br J Surg* 2014;101:1751-7.
- Van Hooft JE, Van Halsema EE, Vanbiervliet G, et al. Self-expandable metal stents for obstructing colonic and extracolonic cancer: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. *Endoscopy* 2014;46:990-1053.
- Nitzkowski JR, Farma JM, Watson JC, et al. Outcome and natural history of patients with stage IV colorectal cancer receiving chemotherapy without primary tumor resection. *Ann Surg Oncol* 2012;19:379-83.
- Cirocchi R, Trastulli S, Abraha I, et al. Non-resection versus resection for an asymptomatic primary tumour in patients with unresectable stage IV colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;(8):CD008997.
- Mackay SG, Pager CK, Joseph D, et al. Assessment of the accuracy of transrectal ultrasonography in anorectal neoplasia. *Br J Surg* 2003;90:346-50.
- Maizlin ZV, Brown JA, So G, et al. Can CT replace MRI in preoperative assessment of the circumferential resection margin in rectal cancer? *Dis Colon Rectum* 2010;53:308-14.
- Brown G, Radcliffe AG, Newcombe RG, et al. Preoperative assessment of prognostic factors in rectal cancer using high-resolution magnetic resonance imaging. *Br J Surg* 2003;90:355-64.

24. Nagtegaal ID, Quirke P. What is the role for the circumferential margin in the modern treatment of rectal cancer? *J Clin Oncol* 2008;26:303-12.
25. Reibetanz J, Germer CT. Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced colon cancer: initial results of the FoxTROT study. *Chirurg* 2013;84:1000.
26. Habr-Gama A, Pérez RO. Non-operative management of rectal cancer after neoadjuvant chemoradiation. *Br J Surg* 2009;96:125-7.
27. O'Neill BDP, Brown G, Heald RJ, et al. Non-operative treatment after neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer. *Lancet Oncol* 2007;8:625-33.
28. Singh-Ranger G, Kumar D. Current concepts in the non-operative management of rectal cancer after neoadjuvant chemoradiation. *Anticancer Res* 2011;31:1795-800.
29. Bregendahl S, Emmertsen KJ, Lous J, et al. Bowel dysfunction after low anterior resection with and without neoadjuvant therapy for rectal cancer: a population-based cross-sectional study. *Colorectal Dis* 2013;15:1130-9.
30. Guren MG, Eriksen MT, Wiig JN, et al. Quality of life and functional outcome following anterior or abdominoperineal resection for rectal cancer. *Eur J Surg Oncol* 2005;31:735-42.
31. Law WL, Chu KW. Anterior resection for rectal cancer with mesorectal excision: a prospective evaluation of 622 patients. *Ann Surg* 2004;240:260-8.
32. Lopez-Kostner F, Lavery IC, Hool GR, et al. Total mesorectal excision is not necessary for cancers of the upper rectum. *Surgery* 1998;124:612-8.
33. Hayden DM, Jakate S, Pinzon MC, et al. Tumor scatter after neoadjuvant therapy for rectal cancer: are we dealing with an invisible margin? *Dis Colon Rectum* 2012;55:1206-12.
34. Komori K, Kanemitsu Y, Ishiguro S, et al. Adequate length of the surgical distal resection margin in rectal cancer: from the viewpoint of pathological findings. *Am J Surg* 2012;204:474-80.
35. Rullier E, Laurent C, Bretagnol F, et al. Sphincter-saving resection for all rectal carcinomas: the end of the 2 cm distal rule. *Ann Surg* 2005;241:465-9.
36. Amri R, Bordeianou LG, Sylla P. Association of Radial Margin Positivity With Colon Cancer. *JAMA Surg* 2015;150:890-8.
37. Eberl T, Jagoditsch M, Klingler A, et al. Risk factors for anastomotic leakage after resection for rectal cancer. *Am J Surg* 2008;196:592-8.
38. Hüser N, Michalski CW, Erkan M, et al. Systematic review and meta-analysis of the role of defunctioning stoma in low rectal cancer surgery. *Ann Surg* 2008;248:52-60.
39. Tan WS, Tang CL, Shi L, Eu KW. Meta-analysis of defunctioning stomas in low anterior resection for rectal cancer. *Br J Surg* 2009;96:462-72.
40. Neuman HB, Patil S, Fuzesi S, et al. Impact of a temporary stoma on the quality of life of rectal cancer patients undergoing treatment. *Ann Surg Oncol* 2011;18:1397-403.
41. Shiomi A, Ito M, Maeda K, et al. Effects of a diverting stoma on symptomatic anastomotic leakage after low anterior resection for rectal cancer: a propensity score matching analysis of 1,014 consecutive patients. *J Am Coll Surg* 2015;220:186-94.
42. Monson JR, Weiser MR, Buie WD, et al. Practice parameters for the management of rectal cancer (revised). *Dis Colon Rectum* 2013;56:535-50.
43. Govindarajan A, Coburn NG, Kiss A, et al. Population-based assessment of the surgical management of locally advanced colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:1474-81.
44. Denost Q, Adam JP, Pontallier A, et al. Laparoscopic total mesorectal excision with coloanal anastomosis for rectal cancer. *Ann Surg* 2015;261:138-43.
45. Penninckx F, Kartheuser A, Van de Stadt J, et al. Outcome following laparoscopic and open total mesorectal excision for rectal cancer. *Br J Surg* 2013;100:1368-75.
46. Bonjer HJ, Deijen CL, Abis GA, et al. A randomized trial of laparoscopic versus open surgery for rectal cancer. *N Engl J Med* 2015;372:1324-32.
47. Akiyoshi T, Ueno M, Matsueda K, et al. Selective lateral pelvic lymph node dissection in patients with advanced low rectal cancer treated with preoperative chemoradiotherapy based on pretreatment imaging. *Ann Surg Oncol* 2014;21: 189-96.
48. Furuhashi T, Okita K, Nishidate T, et al. Clinical feasibility of laparoscopic lateral pelvic lymph node dissection following total mesorectal excision for advanced rectal cancer. *Surg Today* 2015;45:310-4.
49. Akiyoshi T, Nagasaki T, Ueno M. Laparoscopic total pelvic exenteration for locally recurrent rectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2015;22:3896.
50. Yun JA, Yun SH, Park YA, et al. Oncologic outcomes of single-incision laparoscopic surgery compared with conventional laparoscopy for colon cancer. *Ann Surg* 2016;263:973-8.
51. Salinas HM, Dursun A, Klos CL, et al. Determining the need for radical surgery in patients with T1 rectal cancer. *Arch Surg* 2011;146:540-3.
52. Wolthuis AM, Bisleri G, de Buck van Overstraeten A, et al. Transanal total mesorectal excision: Towards standardization of technique. *World J Gastroenterol* 2015;21:12686-95.
53. García-Aguilar J, Renfro LA, Chow OS, et al. Organ preservation for clinical T2N0 distal rectal cancer using neoadjuvant chemoradiotherapy and local excision (ACOSOG Z6041): results of an open-label, single-arm, multi-institutional, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2015;16:1537-46.
54. Smart CJ, Korsgen S, Hill J, et al. Multicentre study of short-course radiotherapy and transanal endoscopic microsurgery for early rectal cancer. *Br J Surg* 2016;103:1069-75.
55. Nano M, Ferronato M, Solej M, D'Amico S. T1 adenocarcinoma of the rectum: transanal excision or radical surgery? *Tumori* 2006;92:469-73.
56. De Graaf EJ, Burger JW, van Ijsseldijk AL, et al. Transanal endoscopic microsurgery is superior to transanal excision of rectal adenomas. *Colorectal Dis* 2011;13:762-7.
57. Bach SP, Hill J, Monson JR, et al. A predictive model for local recurrence after transanal endoscopic microsurgery for rectal cancer. *Br J Surg* 2009;96:280-90.
58. Haddock MG. Intraoperative radiation therapy for colon and rectal cancers: a clinical review. *Radiat Oncol* 2017;12:11.



# Factores pronósticos y predictivos de cáncer colorrectal

C. GUILLÉN PONCE

*Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid*

## RESUMEN

El cáncer colorrectal es una de las principales causas de muerte en el mundo. Actualmente existe la necesidad de caracterizar adecuadamente a los pacientes con cáncer colorrectal y optimizar los tratamientos desde los estadios precoces a avanzados, e incluso de incorporar biomarcadores al diagnóstico precoz.

En este artículo se resumen los principales factores pronósticos y predictivos de cáncer colorrectal, y sus implicaciones en la supervivencia de los pacientes y en su terapéutica, tanto en lo referente a la tolerancia a los tratamientos como a la eficacia de los mismos. Así mismo, se describen las limitaciones de los factores pronósticos y predictivos conocidos y cuáles son las perspectivas futuras respecto a estos.

**PALABRAS CLAVE:** Factores pronósticos. Factores predictivos. Cáncer colorrectal. Biomarcadores. Medicina personalizada.

## INTRODUCCIÓN

El cáncer colorrectal es el tercer tipo de cáncer más frecuente en el mundo, con una incidencia creciente y especialmente elevada en los países occidentales. A pesar de los avances en el diagnóstico y tratamiento, es la cuarta causa de muerte por cáncer.

En este contexto resulta muy importante identificar eventos clínicos, patológicos y moleculares que interengan en el desarrollo de este tipo de cáncer, marquen su pronóstico, tengan valor predictivo para conocer los resultados de los tratamientos e, incluso, sirvan de dianas para el diagnóstico y la terapéutica del cáncer colorrectal.

Este artículo, sin el ánimo de ser una revisión sistemática, resume las principales novedades en cuanto a fac-

## ABSTRACT

*Colorectal cancer is one of the leading causes of death in the world. We need to adequately characterize patients with colorectal cancer and to optimize treatments from early to advanced stages. Biomarkers can also be used in early detection.*

*This article summarizes the main prognostic and predictive factors of colorectal cancer, and their implications for patient survival and therapeutics, both regarding tolerance and treatments as well as their efficacy. Likewise, the limitations of the known prognostic and predictive factors and the future perspectives are described.*

**KEY WORDS:** *Prognostic factors. Predictive factors. Colorectal cancer. Biomarkers. Personalized medicine.*

tores pronósticos y predictivos de respuesta a los principales tratamientos empleados para el cáncer colorrectal.

Se han dividido según tengan mayor relevancia en el pronóstico o predictiva. Los factores pronósticos a su vez se han catalogado según sean factores clínicos y patológicos, moleculares, relacionados con la metilación, microRNA, células tumorales circulantes, DNA libre circulante, etc.; y los factores predictores según al tratamiento que afecten en cuanto a su eficacia (quimioterapia, quimiorradioterapia, anti-EGFR, antiangiogénicos, inmunoterapia).

La identificación de biomarcadores es una estrategia básica para conseguir avances en la medicina de precisión de los que se benefician los pacientes con cáncer colorrectal.

## FACTORES PRONÓSTICOS

## FACTORES CLÍNICOS Y PATOLÓGICOS

*Antígeno carcinoembrionario (CEA)*

El marcador tumoral CEA es el más usado en cáncer colorrectal.

CEA preoperatorio se ha correlacionado con el pronóstico de recurrencia y supervivencia tras la cirugía de cáncer colorrectal estadio III (1). En un estudio retrospectivo de una cohorte de 965 pacientes con cáncer colorrectal estadio III que se trató con cirugía curativa y quimioterapia adyuvante con fluoropiridinas y oxaliplatino, se determinó el valor del punto de corte de CEA para recurrencia, y los resultados se validaron prospectivamente 268 pacientes. El mejor punto de corte de CEA fue 3 ng/ml. Niveles superiores a 3 ng/ml se asociaron a menor supervivencia libre de enfermedad (hazard ratio, 4,609, intervalo de confianza 95%, 2,028-10,474) y supervivencia global (hazard ratio, 3,956, intervalo de confianza 95%, 1,127-13,882) en el grupo de validación. En resumen, los niveles elevados de CEA preoperatorio son un factor pronóstico independiente de supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global en pacientes con cáncer colorrectal estadio III tras la resección curativa y quimioterapia adyuvante.

En pacientes con ganglios negativos y CEA preoperatorio alto, este podría influir en la decisión de administrar quimioterapia adyuvante si hay otros factores de riesgo, por ejemplo, obstrucción o perforación, pero no hay datos que soporten por sí solo el beneficio de la quimioterapia cuando solo está este factor de riesgo. En pacientes con estadio II, se considera que el dato del CEA preoperatorio es insuficiente para definir "alto riesgo" e influir en la decisión del tratamiento adyuvante.

En un estudio con más de 400 pacientes con cáncer colorrectal estadio I, el riesgo de recurrencia fue mayor en los pacientes con CEA preoperatoria  $\geq 6$  ng/ml (hazard ratio: 3.354,  $p = 0,008$ ) (2).

En un estudio de 1.559 pacientes con cáncer de recto cT3-4N0-2M0 que recibieron quimioterapia preoperatoria y cirugía con escisión total del mesorrecto (3). Los pacientes con niveles postoperatorios de CEA  $> 2,5$  ng/ml tuvieron significativamente peor supervivencia libre de recaída y supervivencia global a los 5 años. Los niveles de CEA postoperatorio afectaron a la supervivencia independientemente de los niveles de CEA antes de la quimiorradioterapia.

*Antígeno carbohidrato 125 (CA125)*

En un análisis de 853 pacientes (510 hombres y 343 mujeres) con cáncer colorrectal en el que se determinaron los niveles preoperatorios de CA125 y CEA, se

detectó carcinomatosis peritoneal en 57 pacientes durante la cirugía (4). En hombres y mujeres, la concentración de CA125 no se incrementó con el estadio de I a IV a menos que hubiera carcinomatosis peritoneal ( $p = 0,001$ ). La concentración de CA125 se correlacionó con el grado de carcinomatosis peritoneal en hombres y mujeres, mientras que los niveles de CEA solo se correlacionaron con el grado en mujeres. La concentración de CA125 no varió según la localización del tumor primario derecha o izquierda, o el recto. Sin embargo, la concentración de CA125 fue diferente entre pacientes con carcinomatosis peritoneal positiva y negativa con cáncer de colon derecho ( $p = 0,001$ ) e izquierdo ( $p = 0,001$ ), pero no en el recto. Los hallazgos de este estudio sugieren que el marcador tumoral CA125 es mejor que el CEA para predecir carcinomatosis peritoneal de cáncer de colon tanto en hombres como en mujeres.

*Antígeno tisular polipéptido (TPA)*

TPA se ha sugerido como marcador tumoral para pacientes con cáncer colorrectal. En un estudio reciente se obtuvieron muestras seriadas tras la cirugía de 572 pacientes con cáncer colorrectal, que se correlacionaron con el marcador CEA (5). El punto de corte de TPA fue 75 U/L. El área bajo la curva receiver operating characteristic (ROC) fue 0,70, indicando un valor predictivo marginal para la recurrencia de la enfermedad. En los pacientes con estadio III el valor predictivo fue mejor (área bajo la curva ROC 0,92). En resumen, se consideró que TPA era un predictor relativamente pobre de recurrencia de la enfermedad durante el seguimiento, mejor en estadio III, pero no superior a CEA.

*Estadio tumoral, invasión perineural y linfovascular, grado de diferenciación, presencia de mucina y tratamiento adyuvante*

El indicador más importante del pronóstico en cáncer colorrectal es el estadio tumoral. Tras la cirugía, el estadio según el sistema de estadificación American Joint Committee on Cancer (AJCC) se correlaciona con la supervivencia global a los 5 años (6).

El grado de diferenciación pobre, la ulceración tumoral, el tamaño tumoral y el estadio pT4 se correlacionan con peor supervivencia libre de progresión en pacientes con cáncer colorrectal. En otro estudio con pacientes con cáncer colorrectal estadio I, la invasión linfovascular se asoció de manera independiente con la supervivencia libre de recaída (hazard ratio: 2,676,  $p = 0,031$ ), independientemente de otras características clínico-patológicas (2).

Tanto la invasión venosa como la linfática son factores pronósticos adversos en cáncer colorrectal. Dada su

importancia pronóstica, la invasión linfovascular es uno de los factores clínico-patológicos que se incluyen en la definición de estadio II de “alto riesgo” por las guías americanas y europeas de tratamiento del cáncer colorrectal. La presencia de estas características de alto riesgo puede influir en la decisión de administrar tratamiento con quimioterapia adyuvante.

En 255 pacientes que se sometieron a resección curativa y se diagnosticaron de tumores T3 N0, se detectó invasión perineural en 18 pacientes (7,1%). La supervivencia libre de enfermedad a los 5 años fue mayor para los pacientes sin invasión perineural (hazard ratio: 3,113,  $p = 0,046$ ) (7). La invasión perineural es otro de los factores clínico-patológicos que se incluyen en la definición de “alto riesgo” en pacientes con estadio II, y que influyen en la decisión del tratamiento adyuvante en este grupo de pacientes.

El grado de diferenciación tumoral es un factor pronóstico independiente, aunque es muy heterogéneo y puede variar en distintas zonas del tumor. La histología pobremente diferenciada también se incluye en la definición de “alto riesgo” para pacientes con estadio II, aunque esto solo es cierto en tumores sin inestabilidad de microsatélites o estables.

Los tumores mucinosos se caracterizan porque producen grandes cantidades de mucina extracelular, y su significado pronóstico es incierto, porque este se puede ver influido por el tamaño tumoral, el tratamiento preoperatorio o si el tumor tiene inestabilidad de microsatélites o no. Los tumores con células en anillo de sello, por el contrario, tienen peor pronóstico.

En pacientes con cáncer de recto, el tratamiento neoadyuvante y la quimioterapia adyuvante son factores pronósticos independientes para la supervivencia global, aunque la quimioterapia adyuvante no incrementa la supervivencia libre de progresión en pacientes que han recibido tratamiento neoadyuvante y consiguen respuesta completa patológica tras la cirugía (8,9).

### *Obstrucción intestinal y/o perforación*

Algunos estudios han publicado el impacto negativo de la obstrucción clínica y/o perforación al diagnóstico en el pronóstico, y sugieren una histología más agresiva (10). Ambas circunstancias se consideran factores de alto riesgo en el estadio II y podrían influir en el uso de tratamiento adyuvante en este contexto.

### *Afectación ganglionar y el tamaño de los ganglios linfáticos*

El número de ganglios regionales afectados es uno de los mayores predictores del pronóstico tras la cirugía del cáncer colorrectal. La incidencia de ganglios afectados se

relaciona tanto con la profundidad de la invasión transmural como con el grado histológico. Habitualmente se utiliza la ratio entre el número de ganglios afectados y el número de ganglios examinados para valorar el pronóstico, lo que además sirve para valorar la calidad de la cirugía. Las guías de expertos recomiendan que se examinen al menos 12 ganglios para una adecuada evaluación del estado ganglionar (11).

La extensión tumoral extranodal se ha asociado a un incremento del grado de recurrencia. Más controversia existe sobre el significado pronóstico de células tumorales aisladas (ITC) o micrometástasis (clusters tumorales  $\geq 0,2$  mm de diámetro) en los ganglios regionales. Se ha demostrado peor pronóstico en pacientes con micrometástasis ganglionares, pero no en el caso de ITC, lo que se ha implementado en la última clasificación TNM.

En un estudio retrospectivo que incluyó 239 casos de cánceres colorrectales con ganglios negativos, estos se categorizaron según el número de ganglios linfáticos con diámetros mayores a 5 mm (LN5) en varios grupos: LN5-muy bajo (de 0 a 1), LN5-bajo (de 2 a 5), y LN5-alto ( $\geq 6$ ) (12). En el análisis multivariante se demostró que el número de LN5 y el tipo de infiltración eran factores pronósticos independientes. El tamaño de los ganglios linfáticos tiene importancia pronóstica y la explicación a este hecho probablemente esté en el estado de activación de los ganglios linfáticos que justifica la migración de estadio.

### *Respuesta inmune local*

La presencia de linfocitos infiltrantes del tumor es un factor pronóstico favorable. En particular, la alta densidad de linfocitos T CD8+ y CD45RO+, que se han asociado de manera indirecta a la ausencia de metástasis, estadios precoces y mejor supervivencia. El fenotipo CD4+CD25+ también se ha relacionado con el pronóstico en cáncer colorrectal (13).

La reacción linfoide tipo Crohn caracterizada por linfocitos peritumorales es característica de los tumores con inestabilidad de microsatélites y se asocia a mejor pronóstico. El carcinoma medular es el único tipo histológico que casi siempre se asocia a alta inestabilidad de microsatélites y al síndrome de Lynch, y se caracteriza por infiltrados de linfocitos intratumorales.

### *La localización tumoral (lateralidad derecha e izquierda)*

En los últimos años han recibido una considerable atención las diferencias entre colon derecho e izquierdo por las alteraciones moleculares subyacentes, y hay un debate y controversia sobre si la localización en sí tiene importancia pronóstica y predictiva (14).

En un metaanálisis de 66 estudios con 1.427.846 pacientes de todos los estadios, la localización izquierda se asoció a menor riesgo de muerte (hazard ratio: 0,82), independientemente del estadio (aunque el efecto fue mayor en los pacientes metastásicos) (15).

En registro realizado en Ginebra entre 1980 y 2006 se incluyeron 3396 pacientes con cáncer colorrectal, 1.334 (39%) con tumores derechos y 2062 (61%) con tumores izquierdos (16). Durante el periodo de estudio desde los años 80, hubo una dramática mejora en la supervivencia de los pacientes con tumores izquierdos (hazard ratio: 0,42,  $p = 0,001$ ), pero no de los derechos (hazard ratio: 0,76,  $p = 0,69$ ). Como consecuencia, los pacientes con cánceres distales tuvieron mejor supervivencia que tienen proximales (hazard ratio izquierdo vs derecho: 0,81,  $p = 0,001$ ).

Se han identificado diferencias genómicas relacionadas con la patogénesis entre los cánceres de colon derechos e izquierdos. Estas diferencias incluyen: inestabilidad de microsatélites, metilación del DNA, mutaciones en genes como TP53, KRAS, BRAF, PIK3CA, PTEN, EGFR, etc. En un estudio de 71 cánceres de colon estables, las mutaciones de KRAS se asociaron a los tumores derechos con fenotipo estable, mientras que las de TP53 en tumores izquierdos estables (17). Las ganancias en el número de copias de genes fueron más frecuentes en los tumores izquierdos estables, lo que sugiere que las diferencias moleculares van más allá de la inestabilidad de microsatélites entre los tumores derechos e izquierdos. La vía de PIK3/AKT/mTOR es más activa en los tumores izquierdos que en los derechos, lo que puede explicar diferencias pronósticas pero también en la eficacia de los tratamientos anti-EGFR según la localización del tumor primario.

### *La edad*

En un estudio que comparó el estado de salud de 539 pacientes australianos con cáncer colorrectal menos de 1 año desde el diagnóstico y después de un año de este mediante una entrevista telefónica que incluyó parámetros de evaluación de calidad de vida (incluido EQ-5D-3L), la mayoría de los pacientes sufrió un incremento de los problemas basales durante el seguimiento, sobre todo dolor o disconfort (18%) (18). Los pacientes de más de 80 años fueron los que más padecían un descenso en las escalas de salud.

## *FACTORES MOLECULARES*

### *Inestabilidad de microsatélites*

La inestabilidad de microsatélites tiene valor pronóstico en cáncer colorrectal. Está causada por mutaciones en los genes *mismatch-repair* (MMR) dentro del síndrome Lynch por causa hereditaria, pero también sucede hasta en el 15-20% de los cánceres de colon esporádicos.

La presencia de inestabilidad de microsatélites es más baja en los pacientes con cáncer colorrectal metastásico (aproximadamente en un 3,5% de los casos). En esta población, la influencia en el pronóstico de la inestabilidad de microsatélites es menos clara. Algunos trabajos han sugerido peor pronóstico de la inestabilidad e microsatélites en los pacientes con tumores metastásicos, lo que podría deberse a mayor porcentaje de mutaciones de BRAF en estos pacientes y los datos son controvertidos (19,20).

En un estudio que se analizaron retrospectivamente 551 pacientes, se estudió el valor pronóstico de las mutaciones de KRAS codones 12 y 13 en combinación con la inestabilidad de microsatélites (21). Se detectaron mutaciones de KRAS codón 12 en un 34,5% de los pacientes, y del codón 13 en el 10,5%, y en 30 casos (7,5%) había al menos pérdida de expresión de una proteínas MMR (déficit MMR). Se encontró que los pacientes con KRAS nativo y déficit MMR tenían mejor pronóstico.

## *MUTACIONES EN GENES Y ALTERACIONES DE LA EXPRESIÓN GÉNICA*

### *Mutaciones de los genes RAS y BRAF*

Las mutaciones en KRAS codones 12 y 13 se han asociado a peor pronóstico en múltiples estudios, aunque hay datos dispares sobre su valor pronóstico.

Las mutaciones activantes de BRAF, específicamente V600E, ocurren en menos del 10% de los cánceres colorrectales esporádicos y se asocian a mal pronóstico tanto en tumores con estadios precoces como en tumores avanzados (22).

Las guías consideran el estudio de mutaciones de ambos genes en la práctica clínica de rutina tanto por su valor pronóstico como predictivo de respuesta a los tratamientos.

### *Deleciones de 18q*

La pérdida alélica de la región del brazo largo del cromosoma 18 es frecuente en cáncer colorrectal y afecta a los genes DCC, SMAD4 y SMAD2. La pérdida de heterocigosidad (LOH) de 18q y/o la falta de expresión de la proteína se han asociado a mal pronóstico e cáncer colorrectal en estadio II y III. 18q LOH está inversamente asociada con inestabilidad de microsatélites (23).

### *Epidermal growth factor receptor (EGFR)*

El receptor EphA2 está relacionado con múltiples vías de señalización, entre las que están EGFR, FAK y VEGF, para estimular la migración celular, invasión y metástasis.

En un estudio que exploró el papel de mediadores de la vía EGFR/EphA2 en cáncer colorrectal, se identificó un patrón de expresión de genes (EphA2, Efna1, Egfr, Ptpn12 y Atf2) que reflejaban la activación de EphA2 y las vías de EGFR y una disregulación de los microRNA (miR)-26b y miR-200A y que se correlacionaba con el pronóstico en pacientes con cáncer colorrectal estadios I-III (24).

También se ha identificado HER2 en sangre periférica como un factor independiente predictivo de metástasis.

#### *Familia del vascular endothelial growth factor (VEGF) y platelet derived growth factor (PDGF)*

En un estudio se identificó PDGFAA en sangre como un factor independiente de metástasis hepáticas sincrónicas en pacientes con cáncer colorrectal (hazard ratio = 1,001,  $p = 0,033$ ) (25).

En una cohorte de 131 pacientes brasileños consecutivamente operados con intención curativa de cáncer colorrectal esporádico, se estudiaron los polimorfismos de VEGF-A-1498C>T (rs833031) y -634G>C (rs2010963) (26). El genotipado se validó en 129 pacientes para VEGF-A-1498C>T y en 118 pacientes para VEGF-A-634G>C. Los genotipos CC y CT del polimorfismo VEGF-A-1498C>T y el CC del polimorfismo VEGF-A-634G>C se asociaron significativamente con la supervivencia a los 5 años en estos pacientes con cáncer colorrectal.

En otro estudio en el que se analizó la expresión de VEGF-D, SMAD4 y SMAD7 en 251 muestras de tumores primarios, se observó que la expresión positiva de VEGF-D y SMAD7 y la pérdida de expresión de SMAD4 se correlacionaban significativamente con metástasis ganglionares y elevada densidad de vasos linfáticos (27). La expresión elevada de VEGF-D o SMAD7 se asoció con menor supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad.

#### *Expresión de c-MYC y $\beta$ -catenina*

La  $\beta$ -catenina se expresa diferencialmente en distintas localizaciones a nivel celular (membrana, citoplasma y núcleo) para desempeñar distintos roles en la progresión del cáncer colorrectal y esto tiene importancia pronóstica. En un metaanálisis que incluyó 6238 casos de 34 estudios, se demostró que la sobre-expresión de  $\beta$ -catenina en el núcleo (hazard ratio: 1,50) o la expresión reducida de esta en la membrana (hazard ratio: 1,33) se correlacionaban significativamente con menor supervivencia global a los 5 años (28). Estos resultados se deberían verificar en análisis prospectivos.

#### *Expresión de Rab11*

Rab11 participa en el reciclado de endosomas y se relaciona con E-cadherina en la migración celular. La

expresión de Rab11 y E-cadherina no se correlaciona con el estadio del cáncer colorrectal ni la presencia de metástasis ganglionares, sin embargo, los pacientes con expresión elevada de Rab11 y E-cadherina tienen peor supervivencia (29). La sobre-expresión de Rab11 por sí sola también puede contribuir al incremento de la invasión celular.

#### *Pérdida de expresión de KCNQ1*

KCNQ1 es un gen supresor de tumores y su pérdida de expresión se asoció con pobre supervivencia en pacientes con cáncer colorrectal con metástasis hepáticas y en estadios precoces. En una cohorte de 386 pacientes con cáncer colorrectal estadios II y III, la baja expresión de mRNA de KCNQ1, sin inestabilidad de microsatélites, se asoció a peor supervivencia libre de enfermedad (SLE), al igual, que en estadios III con inestabilidad de microsatélites (30).

#### *Expresión de SPRY4*

Las proteínas Sprouty son moduladoras e inductoras de señales de transducción que pueden influir en los procesos de carcinogénesis. La proteína Sprouty homóloga 4 (SPRY4) se ha asociado a varios tipos de cánceres en humanos. La sobreexpresión de SPRY4 inhibe la proliferación celular *in vivo* e *in vitro* de células de cáncer colorrectal. Por otra parte, se ha demostrado que la expresión de SPRY4 se ve afectada por la metilación del ADN. La expresión baja de SPRY4 se ha correlacionado con invasión tumoral y estadio TNM avanzado de cáncer colorrectal, además, en un estudio preclínico con ratones mudos se correlacionó con baja supervivencia (31).

#### *Factor de crecimiento relacionado con la insulina I (IGF-I e IGF-IR)*

En un estudio diseñado para evaluar las correlaciones de las expresiones de IGF-I e IGF-IR con las características clinicopatológicas y el pronóstico de los pacientes con cáncer colorrectal, se analizaron muestras de 121 pacientes con cáncer colorrectal, 147 pacientes con adenomas de colon y 63 pacientes con diarrea crónica (32). La expresión de mRNA de IGF-I e IGF-IR fue mayor en los tumores que en los otros tejidos. Y esta expresión se asoció con el grado de diferenciación y la afectación ganglionar. Tanto las metástasis ganglionares, como el estadio tumoral, la quimioterapia adyuvante tras la cirugía como la expresión del IGF-IR se correlacionaron de manera independiente con el pronóstico del cáncer colorrectal.

### *Aurora kinasa A (AURKA)*

Aurora kinasa A (AURKA) o STK15/BTAK es un miembro de la familia de serina/treonina kinasas que desempeña un papel importante en la mitosis y la estabilidad cromosómica. En un estudio coreano con 151 pacientes con cáncer colorrectal se analizó la relación entre las características clínicopatológicas, los datos de supervivencia libre de progresión y la expresión proteica y amplificación génica de AURKA. La expresión de AURKA fue mayor en los tumores de hombres ( $p = 0,035$ ) y en los de localización en colon izquierdo ( $p = 0,021$ ) (33). En el análisis multivariante, la expresión de AURKA elevada se correlacionó de manera independiente con peor supervivencia libre de enfermedad (hazard ratio, 3,944,  $p < 0,001$ ).

### *Expresión de metástasis-associated in colon cancer-1 (MACC1)*

La expresión de MACC1 se relacionó con cáncer colorrectal y la inducción de este gen ocurre como paso crucial en la transición de un fenotipo benigno a maligno. El gen que codifica el receptor HGF de MET es una diana transcripcional de MACC1. Además de promover la proliferación, invasión y migración de las células de cáncer de colon en cultivos celulares y el crecimiento tumoral y las metástasis en modelos de ratones, MACC1 también contribuye a la carcinogénesis y progresión del cáncer colorrectal a través de la vía de señalización de  $\beta$ -catenina y la transición epitelio-mesénquima. Se considera un factor pronóstico independiente de pobre supervivencia global y de riesgo de metástasis a distancia, así como podría ser una diana terapéutica prometedora para evitar la aparición de cáncer y metástasis (34).

### *Expresión de los miembros de la familia FOX*

La evidencia reciente sugiere que la disregulación de la expresión de los factores de transcripción de la familia FOX puede ser crítica en el cáncer. La expresión de FOXM1 y FOXQ1 está aumentada en cáncer colorrectal, lo que se ha confirmado en una publicación reciente en dos grandes cohortes ( $n = 550$ ) y una cohorte de validación ( $n = 134$ ) (35). Además, en este estudio se corroboraron los resultados mediante análisis funcionales con la supresión de FOXM1 y FOXQ1, lo que resultaba en inhibición de la proliferación celular, de la migración e invasión en células de cáncer colorrectal. FOXM1 y FOXQ1 son biomarcadores pronósticos prometedores en cáncer colorrectal, que podrían modularse en el tratamiento de este tipo de cáncer.

### *Expresión de immature colon carcinoma transcript-1 (ICT1)*

En un estudio de 861 muestras de cáncer colorrectal, se correlacionó la expresión de ICT1 con parámetros clínicopatológicos y la tasa de supervivencia. ICT1 está muy expresado en los tumores colorrectales humanos (36). La elevada expresión de ICT1 se ha asociado a peor supervivencia global de los pacientes con cáncer colorrectal. Por otra parte, ICT1 podría ser una diana terapéutica importante en el diagnóstico y tratamiento del cáncer colorrectal porque interviene en promover el crecimiento tumoral a través de las vías de señalización AMPK, SAPK/JNK y PARP.

### *Expresión de Gremlin1*

Gremlin1 es una proteína morfogenética ósea (BMP) que impide la progresión del cáncer colorrectal. Su expresión elevada se asocia a la vía de los pólipos aserrados e implica un pronóstico favorable en cáncer colorrectal. En un estudio de una serie no seleccionada de 148 tumores colorrectales tratados quirúrgicamente se analizó la expresión de Gremlin1, tanto en las células epiteliales de la mucosa normal como en los carcinomas (37). La expresión alta de Gremlin1 en los carcinomas se asoció con bajo estadio TNM ( $p = 0,044$ ), bajo grado histológico ( $p = 0,044$ ), histología aserrada ( $p = 0,033$ ) e intenso infiltrado inflamatorio en el margen invasivo ( $p = 0,044$ ), y se correlacionaba de manera independiente con mayor supervivencia ( $p = 0,029$ ). La elevada expresión en carcinomas con histología aserrada sugiere un potencial papel de Gremlin1 en la vía aserrada del cáncer colorrectal.

### *Expresión de leucina-rich-repeat-containing G-protein-coupled receptor 5 (LGR5)*

En los pacientes con estadio II, la falta de expresión de LGR5 se asoció con mayor tiempo de recurrencia (hazard ratio 0,27,  $p = 0,041$ ) (38).

### *Expresión de CD9*

CD9 es un miembro de la superfamilia tetraspanina, que es un gen supresor de tumores. En un estudio que evaluó la expresión de CD9 en 305 cánceres colorrectales (39). La expresión alta en el tumor T-CD9 (T-CD9+) se detectó en 175 muestras y en las células inmunes I-CD9 alta en 265 muestras (37). La expresión alta T-CD9 se asoció con una supervivencia libre de enfermedad favorable, especialmente en los cánceres colorrectales del lado izquierdo. El grupo de pacientes T-CD9 (+)/I-CD9 (-)

mostró la mayor supervivencia libre de enfermedad, mientras que T-CD9 (-)/I-CD9 (+) se asoció a peor supervivencia de enfermedad.

#### *Fosfatasa dual específica 5 (DUSP5)*

DUSP5 es un regulador negativo de la vía de señalización de la proteína quinasa activada-mitógena (MAPK), que se ha identificado como un gen supresor de tumores. En cáncer colorrectal DUSP5 está infra-expresada respecto a los tejidos normales. La expresión de DUSP5 se correlaciona significativamente con la diferenciación tumoral, el estadio TNM, las metástasis ganglionares y a distancia (40). La elevada expresión de DUSP5 en pacientes con cáncer colorrectal se asocia a mejor supervivencia libre de enfermedad y específica por cáncer, mientras que la expresión baja de DUSP5 es un factor pronóstico independiente de la supervivencia del paciente. DUSP5 no tiene significado pronóstico en pacientes con estadio II de bajo riesgo. La expresión de DUSP5 se asocia al fenotipo de transición epitelio-mesénquima en cáncer colorrectal y su infra-expresión contribuye parcialmente al peor pronóstico de este.

#### *Expresión de transglutaminasa 2 (TG2)*

La expresión estromal de TG2 se ha asociado a la supervivencia libre de enfermedad en estadios II, y la expresión epitelial de TG2 se relaciona con la supervivencia global, la afectación ganglionar y la presencia de metástasis (41).

#### *Expresión de la proteína relacionada La 1 (LARP1)*

LARP1 está sobreexpresada en el cáncer colorrectal donde juega un papel importante en la proliferación celular, habiéndose correlacionado con el estadio T, estadio N, estadio N, el estadio TNM, la diferenciación y los niveles del antígeno nuclear de proliferación celular (PCNA). LARP1 es un factor pronóstico independiente de la supervivencia global (hazard ratio = 0,244, p = 0,016) y supervivencia libre de enfermedad (hazard ratio = 0,281, p = 0,035) en pacientes con cáncer colorrectal (42).

#### *Expresión de heat shock protein 47 (HSP47)*

La expresión de HSP47 en pacientes con cáncer colorrectal y el número de células fusiformes con HSP47 positivo en el estroma tumoral es significativamente más elevado que en la mucosa del colon normal, además esto aumenta con la progresión tumoral. El número de células fusiformes HSP47 positivo es un biomarcador predictivo

independiente de metástasis ganglionares linfáticas en cáncer colorrectal, lo que se correlaciona con recurrencia precoz tras la cirugía y mal pronóstico (43).

#### *Expresión de proteínas de apoptosis*

Recientemente, se han publicado firmas de proteínas de apoptosis midiendo Procaspasa-3, Procaspasa-9, SMAC y XIAP, que han demostrado tener valor pronóstico independiente de las características clínico-patológicas en pacientes con cáncer colorrectal estadio III (44).

#### *EXPRESIÓN DE microRNAs Y LONG NON-CODING RNAs*

##### *Expresión de microRNA-132*

El microRNA-132 (miR-132) está infra-expresado en los tejidos de cáncer colorrectal primario con metástasis hepáticas y en las metástasis hepáticas en sí, en comparación los tumores primarios sin metástasis hepáticas. Se conoce que la expresión de miR-132 inhibe la proliferación y la invasión celular. La diana directa de miR-132 es anoctamina 1 (ANO1). La expresión elevada de ANO1 es un factor pronóstico de supervivencia global en pacientes con cáncer colorrectal. En un estudio reciente se indicó que la baja expresión de miR-132 también era un factor pronóstico independiente en pacientes con cáncer colorrectal, tanto de supervivencia global como de supervivencia libre de enfermedad (45).

##### *Expresión de microRNA-342*

El miR-342 es un regulador de los miembros de la familia FOX, FOXM1 y FOXQ1, por lo que su sobreexpresión o inhibición modula la expresión de ambos genes y contribuye a alteraciones fenotípicas en líneas celulares de cáncer colorrectal, lo que se ha validado en modelos xenográficos animales, y se sitúa como una potencial diana terapéutica para pacientes con cáncer colorrectal (46).

##### *Expresión de microRNA-203*

Recientemente se ha publicado un estudio que analizó la expresión de miR-203 en 58 pares de tumores colorrectales primarios y sus correspondientes metástasis hepáticas, además de en 186 muestras de suero y en 154 muestras de tejido de cáncer colorrectal (cohorte 1) (47). Después, se realizó una validación de los niveles de miR-203 en suero de 144 pacientes con cáncer colorrectal en una cohorte independiente (cohorte 2). La expresión de miR-203 estaba sobre-regulada significativamente en las metástasis hepáticas en comparación con las

muestras pareadas de los tumores colorrectales primarios. Los niveles séricos de miR-203 también estaban sobre-regulados según el estadio y se asociaron a peor supervivencia en ambas cohortes.

#### *Expresión de microRNA-96*

El miR-96 es un oncomiR que facilita el desarrollo, crecimiento, proliferación y supervivencia de las células tumorales. Este miR está sobre-regulado en cáncer colorrectal respecto a los tejidos normales adyacentes en el colon. En un análisis de 108 muestras de cáncer colorrectal primario y 54 muestras pareadas de tejido colorrectal sano se analizó la expresión de miR-96 y la expresión era mayor en tejido tumoral y en los tumores con estadios más avanzados ( $p = 0,008$ ) (48). La expresión elevada de miR-96 se correlacionó con pobre supervivencia global y libre de enfermedad ( $p = 0,041$  y  $0,028$ , respectivamente), independientemente de los parámetros clínicopatológicos clásicos. En los pacientes sin metástasis a distancia al diagnóstico, la expresión elevada de miR-96 también se correlacionó con peor pronóstico ( $p = 0,04$ ).

#### *Expresión de microRNA-200 y microRNA-122*

Los niveles elevados de miR-122 se asociaron a peor pronóstico (odds ratio: 1,563) y a más corta supervivencia libre de recaída en pacientes no metastásicos (hazard ratio: 1,37) y metastásicos (hazard ratio: 1,264) (49). Además, varios miembros de la familia de miR-200 mostraron asociaciones con el pronóstico de los pacientes y correlaciones con características clinicopatológicas (49).

#### *Expresión de microRNA-185*

El miR-185 tiene como diana el gen STIM1, que promueve metástasis y se asocia a mal pronóstico en cáncer colorrectal (50).

#### *Expresión de microRNA-592*

La expresión de miR-592 se asoció significativamente con el estado MMR ( $p = 0,01$ ) (51).

#### *Expresión de small nucleolar RNAs (snoRNA)*

Recientemente se ha revelado la evidencia de que pequeños RNA nucleolares (snoRNAs) tienen importancia en la oncogénesis, y su disregulación participa en el desarrollo del cáncer colorrectal, incluso podrían ser biomarcadores. En 274 muestras de cáncer colorrectal de 3 cohortes

independientes y 6 líneas celulares de cáncer de colon se caracterizó el papel de SNORA42. SNORA42 se comporta como un oncogen y participa en la proliferación celular, migración y resistencia (52). La expresión de este snoRNA se correlacionó negativamente con la supervivencia global y se identificó que en pacientes con estadio II aumentaba el riesgo de recurrencia y empeoraba el pronóstico.

#### *Polimorfismos en los lugares de unión de microRNA (miRSNPs) en genes de mucina*

La diferenciación mucinosa se relaciona con pronóstico adverso. Se ha sugerido que los pacientes portadores del genotipo CC de rs886402 en MUC21 tienen peor supervivencia y mayor tasa de recurrencia que los portadores TT (hazard ratio: 1,69 y 1,99, respectivamente;  $p < 0,01$ ) (53).

Igualmente, el perfil consistente en RPS6KB1 rs1051424 y ZNF839 rs11704 se asoció significativamente con la supervivencia global (54).

#### *METILACIÓN*

La hipermetilación silencia la expresión de genes y es un importante evento en cáncer colorrectal. Algunos ejemplos de metilación de genes que intervienen en el pronóstico del cáncer colorrectal son los que figuran a continuación.

#### *Metilación del promotor de CDH13*

La H-cadherina (CDH13) está frecuentemente infra-regulado por metilación de su promotor en varios tipos de cáncer. En un metaanálisis de nueve estudios, con 488 cánceres colorrectales, 298 muestras de tejidos adyacentes, 144 tejidos normales y 68 lesiones premalignas, se demostró que la metilación del promotor de CDH13 era notablemente superior en los tumores colorrectales que en el resto de tejidos (cáncer colorrectal versus tejido normal, odds ratio = 16,94,  $p = 0,001$ ; cáncer vs tejido adyacente, odds ratio = 20,06,  $p < 0,001$ ; cáncer versus lesiones premalignas, odds ratio = 2,23,  $p = 0,038$ ) (55). La metilación de CDH13 fue significativamente más frecuente en los cánceres colorrectales pobremente diferenciados (odds ratio = 4,07,  $p = 0,001$ ). Por tanto, de este metaanálisis se desprende que la metilación del promotor de CDH13 se puede correlacionar con el inicio de la progresión del cáncer colorrectal y con la supervivencia global, aunque los hallazgos se deberían confirmar en futuros estudios.

#### *Metilación de FOXE1*

En un estudio que analizó los perfiles de metilación de DNA de 396 muestras de cáncer colorrectal



y 45 muestras de controles sanos, se identificaron genes que se validaron en 140 pacientes con cáncer colorrectal para valorar la relación entre la expresión de los genes metilados y el pronóstico (56). En este estudio se demostró que la expresión de FOXE1 en cáncer colorrectal era significativamente más baja que en el tejido normal ( $p = 0,01$ ) debido a la silenciación de la expresión de este gen por metilación. La tasa de supervivencia en los pacientes con baja expresión de FOXE1 fue significativamente inferior que en los pacientes con alta expresión de FOXE1. Como se mencionó previamente, la expresión de los miembros de la familia FOX tiene trascendencia en el cáncer colorrectal, y la disminución de la expresión de FOXE1 por metilación del promotor de este gen es un ejemplo más de la relevancia de esta familia de genes en este tipo de cáncer.

#### *Metilación de SST*

En un estudio en el que se siguieron prospectivamente 165 pacientes con cáncer colorrectal, 43 pacientes (28,7%) tuvieron una recurrencia de la enfermedad. Los niveles de metilación sérica de SST se correlacionaron con la supervivencia global ( $p = 0,031$ ) y con el riesgo de recurrencia ( $p = 0,003$ ) (57). En pacientes con estadios II y III, los niveles de metilación de SST detectada en suero de pacientes antes de la cirugía tienen importancia pronóstica que se podría sumar a otros factores habitualmente utilizados para evaluar el riesgo de recaída como la estadificación tumoral o el marcador tumoral CEA.

#### *CÉLULAS TUMORALES CIRCULANTES (CTC)*

La detección de células tumorales circulantes (CTC) o células tumorales diseminadas (DTC) se ha asociado a un pronóstico adverso en pacientes con cáncer colorrectal, aunque todavía no se analizan de rutina en la clínica. Hay varias aproximaciones metodológicas para detectar las células tumorales. En un estudio prospectivo, unicéntrico, con 299 pacientes con cáncer colorrectal se analizaron CTC y DTC mediante CK20 RT-PCR e inmunohistoquímica con anticuerpos anti-pan-keratina y anti-EpCAM (58). Los pacientes con CTC detectables tuvieron una tasa de supervivencia a los 5 años del 68% comparada con el 85% para los que no tenían CTC detectables en sangre ( $p = 0,002$ ). Ni la detección DTC por CK20 RT-PCR ni por anti-EPCAM en la médula ósea no se asociaron a pero supervivencia global ni supervivencia libre de enfermedad, sin embargo, la detección de DTC pan-citokeratina positiva en la médula ósea se correlacionó con una reducción de la supervivencia global a los 5 años ( $p = 0,048$ ).

#### *ADN LIBRE CIRCULANTE (CF DNA)*

El ADN celular libre circulante (cfDNA) se encuentra en mayores cantidades en pacientes con cáncer y se pueden detectar alteraciones moleculares relacionadas con el tumor en este ADN circulante. Por esta razón el análisis de cfDNA se considera un nuevo concepto de biopsia líquida.

En un estudio reciente se evaluó la presencia e integridad de cfDNA en plasma mediante PCR cuantitativa basada en ALU (ALU-based qPCR) y el perfil de metilación de los promotores de los genes OSMR y SFRP1 en una gran cohorte de pacientes con cáncer colorrectal ( $n = 114$ ) en comparación con sanos ( $n = 56$ ) y pacientes con lesiones adenomatosas ( $n = 22$ ) (59). La concentración y el índice de integridad de cfDNA estaban incrementados en los pacientes con cáncer colorrectal, especialmente en los pacientes con estadios avanzados. El incremento de los niveles de cfDNA se asoció con mal pronóstico. La frecuencia de metilación de cfDNA fue estadísticamente diferente entre los controles, adenomas y cánceres colorrectales y se incrementaba en estadios tumorales más avanzados. Los autores concluyeron que una aproximación integrada combinando la detección de fragmentos ALU y alteraciones epigenéticas específicas de tipo de cáncer podía mejorar la eficiencia diagnóstica y definir mejor el pronóstico de los pacientes con cáncer colorrectal.

#### *Clasificación molecular*

Se conocen varias vías de desarrollo del cáncer colorrectal entre las que se encuentran: la inestabilidad cromosómica (CIN), que típicamente se asocia a mutaciones del gen APC y que es típica de la poliposis adenomatosa familiar; la vía de inestabilidad de microsatélites que provoca el fenotipo mutador y que es típica del síndrome de Lynch y también de tumores esporádicos con pérdida de la función de alguna de las proteínas MMR; y el fenotipo hipermetilador de la vía de los pólipos serrados, que se caracteriza por alta frecuencia de metilación de los islotes CpG (fenotipo CIMP). Estas vías de carcinogénesis dan lugar a subtipos diferentes de cáncer colorrectal, que tienen diferente pronóstico.

Se han establecido distintas clasificaciones para el cáncer colorrectal, recientemente se ha sugerido la clasificación molecular que divide en cuatro subtipos (60, 61):

- *CMS1 (MSI-like)*: tumores con alta inestabilidad de microsatélites y mutaciones en los genes MMR, fenotipo hipermutador. En los casos esporádicos también tienen fenotipo CIMP y mutaciones de BRAF. Estos tumores tienen sobreexpresión de genes específicos de linfocitos citotóxicos. Suelen tener buen pronóstico.
- *CMS2 (canónica)*: subtipo con alta CIN y activación de las vías de Wnt y MYC. Se consideran tumores de pronóstico intermedio.

- *CMS3 (metabólica)*: tumores con mutaciones de KRAS y tienen alteración de vías metabólicas. También se asocian a un pronóstico intermedio.
- *CMS4 (mesenquimal)*: fenotipo mesenquimal y frecuentemente con CIMP. Se asocian a linfocitos y células de origen monocítico, tienen alta densidad de fibroblastos, y expresan TGF-beta en las células estromales del tumor. Suelen tener mal pronóstico.

#### FACTORES DE RESPUESTA INFLAMATORIA E INMUNOLÓGICA SISTÉMICA

##### *Ratio neutrófilos-linfocitos (NLR)*

En un estudio reciente se investigó el impacto pronóstico de los marcadores inflamatorios preoperatorios tras la cirugía curativa en cáncer colorrectal estadio II (62). Se incluyeron 261 pacientes y se analizaron los recuentos de neutrófilos, linfocitos, monocitos, la ratio neutrófilos-linfocitos (NLR) y la ratio linfocitos-monocitos. En el análisis multivariante se demostró que la elevada NLR se asociaba independientemente con peor supervivencia libre de enfermedad (hazard ratio, 3,163; intervalo de confianza del 95%, 1,058-9,455;  $p = 0,004$ ) y supervivencia global (hazard ratio, 3,018; intervalo de confianza del 95%, 1,467-6,207;  $p = 0,003$ ) en pacientes con estadio II.

##### *Ratio linfocitos-monocitos (LMR)*

La ratio linfocitos-monocitos (LMR) se ha asociado a buen pronóstico en algunos tumores. En un estudio que se calculó la ración LMR en 543 pacientes con cáncer de recto no metastásico, el punto de corte de LMR fue 5,13 y los pacientes se dividieron en 2 grupos: bajo LMR ( $< 5,13$ ) y alto ( $\geq 5,13$ ) (63). La LMR no se asoció con la supervivencia global ni con la supervivencia libre de enfermedad, por lo que no se demostró que se asociara al pronóstico en estos pacientes.

##### *Trombocitosis*

En un metaanálisis reciente se encontró que la trombocitosis era un predictor del pronóstico en los pacientes con cáncer colorrectal localizado, aunque no en metastásico. Las plaquetas per se participan en la progresión del cáncer colorrectal, y la trombocitosis es significativamente más común en los pacientes con tumores metastásicos (64).

##### *Expresión de PD-1 y PD-L1*

El bloqueo del punto de control inmunitario (*immune checkpoint*) dirigido a la vía de muerte programada-1 (PD-1) ha demostrado eficacia en varios tipos de cán-

cer incluyendo el carcinoma colorrectal con déficit de reparación de errores de emparejamiento de bases del DNA (déficit MMR). En algunos tipos tumorales, la expresión del ligando de muerte programada-1 (PD-L1) detectada por inmunohistoquímica ha demostrado utilidad como marcador predictivo de respuesta a terapias anti-PD-1. Pero aunque los linfocitos infiltrantes del tumor se han asociado con mejor pronóstico en cáncer colorrectal, el valor pronóstico de la expresión de PD-1 en estos linfocitos y su interacción con la expresión PD-L1 no se conoce. En un estudio piloto se evaluaron los patrones de expresión inmunohistoquímica de PD-L1 y PD-1 en células de cáncer colorrectal y en linfocitos infiltrantes del tumor, respectivamente (65). El 5% de los carcinomas colorrectales mostraban elevada expresión tumoral de PD-L1, y el 19% tenían un elevado número de linfocitos infiltrantes del tumor PD-1 positivos. Los tumores con déficit MMR tenían significativamente mayores tasas de expresión de PD-L1 y PD-1 cuando se comparaban con los tumores sin inestabilidad de microsatélites ( $p = 0,001$ ). La intensidad de la fijación era también mayor para los dos marcadores en los tumores inestables. Además, se observó una asociación entre elevados niveles de linfocitos infiltrantes del tumor PD-1 positivos y mejor supervivencia libre de recurrencia ( $p = 0,041$ ), esta solo se mantenía cuando los tumores tenían bajos niveles de expresión de PD-L1 ( $p = 0,006$ ); los pacientes cuyos tumores tenían ambos niveles de expresión elevados de PD-L1 y linfocitos infiltrantes del tumor PD-1 positivos tenían significativamente peor supervivencia libre de recurrencia ( $p = 0,001$ ). Por tanto, estos resultados sugieren un impacto pronóstico de los linfocitos infiltrantes tumorales en los cánceres colorrectales con déficit MMR, pero que varía según la expresión de PD-L1 en las células tumorales.

#### FACTORES ENDOCRINOS Y METABÓLICOS

##### *Hemoglobina glicosilada (HbA1c)*

En un análisis de casos y controles se evaluaron 224 pacientes con cáncer colorrectal y 112 controles que estaban pareados por sexo, obesidad, diabetes y perfil lipídico. Se estudiaron los niveles de glucemia en ayunas, insulina y el modelo de riesgo de homeostasis (HOMA-IR) (66). Los niveles elevados de HbA1c se demostró que tenían un valor pronóstico adverso en términos de supervivencia libre de enfermedad (hazard ratio = 1,24) y supervivencia global (hazard ratio = 1,36) tras ajustar por otros factores de confusión y se confirmó en un subgrupo de pacientes no diabéticos. Por tanto la HbA1c es un factor pronóstico negativo y se debería monitorizar incluso en pacientes no diabéticos.

### *El peso y el índice de masa corporal (BMI)*

Muchos estudios han asociado el índice de masa corporal (BMI) con el pronóstico del cáncer colorrectal tras el diagnóstico, pero con resultados inconsistentes. En un estudio de 3.130 pacientes diagnosticados de cáncer colorrectal entre 2003 y 2010 se preguntaron los factores sociodemográficos y los estilos de vida, la medicación y las comorbilidades. En comparación con el peso normal, el sobrepeso (BMI = 25-30 kg/m<sup>2</sup>) y la obesidad (BMI ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>) se asociaron a mejor supervivencia global (hazard ratio ajustadas: 0,82 y 0,80, respectivamente) y específica de cáncer colorrectal (hazard ratio ajustada: 0,84 y 0,78, respectivamente), con una asociación más fuerte para pacientes sin enfermedad metastásica (67). En comparación con BMI estable, un descenso de BMI > 5 antes del diagnóstico se asoció a peor pronóstico (hazard ratio de supervivencia global: 1,83; hazard ratio de supervivencia específica de cáncer colorrectal: 1,78), y las asociaciones fueron particularmente pronunciadas en hombres (hazard ratio de supervivencia global: 2,31 y de supervivencia específica de cáncer colorrectal: 2,56; p-interacción = 0,08). Los autores concluyeron que el sobrepeso y la obesidad se asociaron con mejor supervivencia tras el diagnóstico del cáncer colorrectal. Un mayor descenso del BMI años antes del diagnóstico es un fuerte predictor independiente de descenso de la supervivencia.

### *Controlling Nutritional status (CONUT) score*

CONUT se calcula según la albúmina sérica, el colesterol total y el recuento de linfocitos para valorar el estado nutricional (68). En un análisis retrospectivo de 417 pacientes con cáncer colorrectal operados con intención curativa se calcularon las puntuaciones de CONUT para el estado nutricional, que se dividieron en cuatro grupos: normal, leve, moderado y severo. Las puntuaciones de CONUT se correlacionaron significativamente con la edad, el índice de masa corporal, CEA y el antígeno carbohidrato 19.9 (CA19.9). La supervivencia global fue significativamente menor en pacientes con puntuaciones CONUT moderado/severo que con leve/normal (hazard ratio: 5,92; p = 0,001). Los pacientes con puntuaciones moderada/severa tuvieron mayor riesgo de complicaciones severas (odds ratio: 4,51; p = 0,001).

### *HERRAMIENTAS DE ESTRATIFICACIÓN DEL PRONÓSTICO*

Se han desarrollado varias herramientas para estratificar el riesgo en pacientes con cáncer colorrectal en distintas situaciones y estadios de la enfermedad. Algunos ejemplos son los siguientes:

- *Oncotype DX Colon Cancer Assay* y *Coloprint*. Los perfiles de expresión génica han identificado firmas

moleculares, tales como el score de recurrencia de 12 genes (*Oncotype DX Colon Cancer Assay*) o el de 18 genes (*ColoPrint*), que predicen el pronóstico de pacientes con estadio II y III (69). Sin embargo, estos perfiles se deben validar en estudios prospectivos para valorar su papel predictivo.

- *Nomograma de predicción de recurrencia en estadio II*. En un estudio que revisó datos de 4.167 pacientes con cáncer colorrectal estadio II sometidos a cirugía, se identificaron factores de riesgo de recurrencia a los 5 años, con los que se elaboró un nomograma. Estos factores fueron: sexo, CEA, localización tumoral, profundidad del tumor, invasión linfática, invasión venosa y el número de ganglios linfáticos analizados (70).
- *Nomograma pronóstico para pacientes con cáncer colorrectal con carcinomatosis peritoneal tratados con cirugía citoreductora y quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (HIPEC)*. En un hospital holandés terciario se analizaron 200 pacientes sometidos a citorreducción más HIPEC (71). Cuatro parámetros se consideraron relevantes en cuanto a pronóstico para la supervivencia global: edad, puntuación PCI, estado ganglionar localregional y la histología con células en anillo de sello. Estos parámetros se sopesaron en cuanto a su pronóstico para elaborar un nomograma que predijera la supervivencia de los pacientes que iban a someterse a esta cirugía y proporcionar información en el seguimiento tras la misma.

### FACTORES PREDICTIVOS

#### *RESPUESTA A QUIMIOTERAPIA*

##### *Inestabilidad de microsatélites*

La presencia de déficit MMR o inestabilidad e microsatélites en un cáncer colorrectal se ha asociado a menor beneficio del tratamiento adyuvante basado en 5-fluorouracilo.

##### *Expresión de DUSP5*

Se ha demostrado que la expresión de DUSP5 predice la respuesta al tratamiento en pacientes con estadio II de alto riesgo y en estadios III/IV que reciben tratamiento de quimioterapia con FOLFOX (40). Los pacientes con elevada expresión de DUSP5 se benefician más del tratamiento con FOLFOX.

##### *Metilación del promotor de O(6)-metilguanina-DNA-metiltransferasa (MGMT)*

En cinco ensayos con temozolamida o dacarbacina en cáncer colorrectal metastásico se analizó la expresión de

MGMT en muestras de tejido tumoral. Se incluyeron 105 pacientes y se identificó que los pacientes con respuesta o estabilización de la enfermedad con el tratamiento alquilante tenían niveles más bajos de expresión de MGMT y mayores de metilación que los pacientes que experimentaban progresión (reducción del riesgo de progresión del 87%;  $p = 0,001$ ) (72).

#### RESPUESTA A QUIMIORRADIOTERAPIA EN CÁNCER DE RECTO

##### *Características clínico-patológicas*

En un estudio que identificó factores clínico-patológicos para predecir la presencia de afectación ganglionar tras la quimiorradioterapia en pacientes con cáncer de recto ypT0-2, la afectación ganglionar clínica (cN+) antes del tratamiento, el alto grado histológico tras la cirugía y el tamaño tumoral residual fueron factores predictores independientes (73). La estratificación del riesgo basada en estos factores podría ayudar a identificar pacientes con cáncer de recto candidatos a distintos tratamientos médicos y quirúrgicos.

En 1.167 pacientes con cáncer de recto localmente avanzado se comparó la incidencia de metástasis ganglionares en la arteria mesentérica inferior y tras el tratamiento con quimiorradioterapia neoadyuvante (74). Los factores relacionados con la afectación ganglionar fueron: tumores pobremente diferenciados (odds ratio: 5,955), tumores localizados sobre la reflexión peritoneal (odds ratio: 3,513), y niveles de CEA preoperatorio superiores a 10 ng/ml (odds ratio: 4,774). La afectación ganglionar a nivel de la arteria mesentérica inferior se asoció a peor supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad a los 3 años.

El CEA pretratamiento ( $< 5$  ng/ml), al igual que el recuento de plaquetas bajo ( $150-300 \times 10^9/L$ ) al diagnóstico, se asoció en otro estudio a mejor respuesta al tratamiento neoadyuvante en pacientes con cáncer de recto estadios II y III (75).

La respuesta endoscópica completa tras el tratamiento preoperatorio con quimiorradioterapia podría ser predictiva de respuesta patológica completa (76). En un estudio con 106 pacientes, la respuesta endoscópica completa tuvo una seguridad para predecir respuesta patológica completa del 88,7%, sensibilidad del 65,2%, especificidad del 95,2%, valor predictivo positivo del 78,9% y valor predictivo negativo del 90,8%.

En 111 pacientes con cáncer de recto localmente avanzado, se realizó resonancia magnética (MRI) con difusión y FDG-PET-CT, y se estratificaron según fueran tumores mucinosos ( $n = 23$ ) y no mucinosos ( $n = 88$ ) (77). Todos los pacientes recibieron quimiorradioterapia preoperatoria y todos menos uno se operaron. Recurrieron más los pacientes con tumores mucinosos

(odds ratio: 21,67) y los ypN2 (odds ratio: 8,24). En los no-mucinosos, la afectación venosa extramural por RM se asoció con mayor riesgo de metástasis sincrónicas.

Para el cáncer de recto, la calidad de la técnica quirúrgica, con resección completa del mesorrecto y márgenes circunferencial y distal, es uno de los factores predictivos más importantes tanto de la recurrencia local y a distancia como de la supervivencia. Recientemente, también se ha sugerido que la cirugía abierta podría ser superior a la laparoscópica en cuanto a sus resultados oncológicos en pacientes con tratamiento neoadyuvante previo (78).

La respuesta tumoral y el descenso del estadio tumoral son factores pronósticos tras el tratamiento, y están determinados por el estadio patológico postratamiento. La respuesta patológica completa se asocia a mejor pronóstico que la enfermedad residual, y la enfermedad mínima residual también a mejor pronóstico que si hay enfermedad residual grosera. Existen sistemas que categorizan el grado de regresión tumoral tras el tratamiento neoadyuvante.

##### *Polimorfismos de la timidilato sintasa*

Polimorfismos que afectan a la timidilato sintasa, implicada en el metabolismo de 5-fluorouracilo (5-FU), provocan diferencias en la respuesta al tratamiento neoadyuvante en los pacientes con cáncer de recto. En un estudio de 50 pacientes tratados con quimiorradioterapia neoadyuvante basada en 5-FU, los que tenían al menos un alelo 3G de la timidilato sintasa respondían mejor al tratamiento neoadyuvante preoperatorio (odds ratio 10,4;  $p = 0,01$ ) (79).

##### *Expresión de Ku70/80-sClusterin*

El heterodímero Ku70/80 desempeña un papel crucial en la reparación del DNA y la inducción de muerte celular tras daño. sClusterin (Clu) es la pareja de Ku70 que inhibe la muerte celular dependiente de Bax. En un estudio de pacientes con cáncer de recto que se trataron con quimiorradioterapia preoperatoria, se encontró la localización nuclear convencional de Ku70/80 en los respondedores, mientras que en los pacientes no respondedores había una sobre-expresión anormal de Ku70 y de Clu en el citoplasma (80). Por tanto, la desregulación de Ku70/80-Clu se asocia a mecanismos de resistencia a la quimiorradioterapia.

##### *Expresión de microRNA*

Se analizaron biopsias de cáncer de recto localmente avanzado antes del tratamiento con quimiorradioterapia y de la resección quirúrgica. El miR-630 apareció solo en pacientes no respondedores al tratamiento y se

correlacionó con el factor de transcripción RAB5B. Otros genes transcriptores fueron fuertes predictores de la respuesta tumoral: TMEM188, ITGA2, NRG, TRAM1, BCL2L13, MYO1B, KLF7 y GTSE1. Utilizando este panel de genes, la seguridad de diferenciar entre respondedores y no respondedores fue del 85,7%, sensibilidad del 90% y especificidad del 82% (81).

#### RESPUESTA A ANTIANGIOGÉNICOS

En la práctica clínica no se dispone de ningún biomarcador predictor del beneficio de la terapia antiangiogénica. Algunos de los factores que pueden resultar de interés son:

#### *Niveles séricos de lactato deshidrogenasa (LDH)*

En el estudio BEBYP a un total de 184 pacientes con cáncer colorrectal metastásico que habían progresado a una primera línea con bevacizumab más quimioterapia, se les continuó o no el tratamiento con una combinación con un antiangiogénico en segunda línea (82). En estos pacientes se encontró una interacción significativa entre los niveles de LDH y el tratamiento en términos de supervivencia libre de progresión. Los pacientes con niveles bajos de LDH tuvieron mejor supervivencia libre de progresión si continuaban con bevacizumab (hazard ratio: 0,39) que los que tenían niveles altos (hazard ratio: 1,10). Estos resultados sugieren que LDH sérica puede ser un marcador de activación de la angiogénesis tumoral, y que bajos niveles de indican posible eficacia de bevacizumab en inhibir la angiogénesis, lo que se debería confirmar en estudios futuros.

#### *Mutaciones de RAS/PIK3CA/BRAF*

Las mutaciones de RAS y BRAF fueron factores independientes negativos de supervivencia libre de progresión. Sin embargo, esto no es suficiente para restringir el tratamiento con la combinación con bevacizumab a pacientes con RAS/PIK3CA/BRAF.

#### RESPUESTA A AGENTES ANTI-EGFR

#### *Alteraciones de RAS, BRAF, EGFR, MAPK*

Los fármacos anti-EGFR son eficaces en pacientes con cáncer colorrectal metastásico RAS-nativo. El estudio de las mutaciones de KRAS exón 2 no es suficiente para predecir la eficacia de estos fármacos, sino que cada vez más se utilizan plataformas para el estudio del gen RAS, incluyendo los exones 2, 3 y 4 tanto de KRAS como de NRAS, y el exón 15 de BRAF.

Las mutaciones de los oncogenes RAS y BRAF están localizadas en la vía de EGFR por debajo de este receptor, por lo que producen una activación constitutiva de la vía, incluso cuando EGFR está bloqueado. Consecuentemente, los tumores con mutaciones KRAS y NRAS no responden a los tratamientos anti-EGFR. Las mutaciones de BRAF también confieren resistencia a los tratamientos anti-EGFR.

En pacientes con cáncer colorrectal estadio IV y KRAS nativo, la expresión genética de EphA2/Efna1/Egfr se asoció significativamente con peor respuesta al tratamiento con cetuximab (24). Además, la expresión aumentada de EphA2 y EGFR se ha asociado a resistencia a cetuximab, independientemente del estado de mutaciones de KRAS.

El número de copias del gen (GCN) EGFR ( $\geq 4$ ) predice mejor respuesta y mayor supervivencia libre de progresión en pacientes RAS/BRAF/PIK3CA nativos tratados con terapia anti-EGFR ( $p = 0,0004$ ) (83). Por el contrario, la supervivencia de los pacientes con tumores RAS/BRAF/PIK3CA nativos, EGFR GCN  $< 4$  no difirió de los pacientes con RAS/BRAF/PIK3CA mutados. Por tanto, se ha demostrado que EGFR GCN predice la eficacia del tratamiento anti-EGFR, y los que tienen EGFR GCN  $< 4$  son tumores refractarios a anti-EGFR.

Cetuximab activa la MAPK p38. Específicamente, la inhibición de p38 reduce la eficacia del cetuximab en el crecimiento celular y la muerte celular. A nivel molecular, el cetuximab activa el factor de transcripción FOXO3a y promueve su translocación nuclear a través de la fosforilación mediada por p38, llevando a la regulación positiva de sus genes diana p27 y BIM y la posterior inducción de apoptosis e inhibición de la proliferación celular. Finalmente, se encontró que altos niveles de expresión de FOXO3a y p38 se asocian con una mejor tasa de respuesta y un mejor resultado en pacientes con cáncer colorrectal KRAS nativos tratados con cetuximab (84). Por tanto FOXO3a es un mediador clave en el mecanismo de acción de cetuximab y p38 es su activador en este contexto. Niveles elevados de expresión de FOXO3 y p38 pueden predecir la respuesta a cetuximab en pacientes con cáncer colorrectal RAS nativo.

#### *Tomografía con emisión de positrones con F18-fluorodeoxi glucosa/tomografía computerizada (<sup>18</sup>F-FDG-PET/CT)*

En un estudio fase II de pacientes con cáncer colorrectal tratados con irinotecan-cetuximab cada 2 semanas, se realizó FDG-PET/CT antes del primer y segundo tratamiento, y luego cada 4 tratamientos y los resultados se correlacionaron con la tasa de respuesta según criterios RECIST 1.0 (85). La reducción temprana de la captación de FDG fue predictiva de respuesta radiológica parcial al

tratamiento, y de mayor supervivencia en comparación con los no-respondedores. Sin embargo, la sensibilidad y la especificidad no fueron suficientes para poder indicar su uso rutinario en la práctica clínica.

#### *Otros marcadores durante el tratamiento con anti-EGFR*

En un metaanálisis que incluyó estudios relevantes con anti-EGFR en pacientes con cáncer colorrectal metastásico KRAS nativo, se demostró que la ocurrencia de toxicidad cutánea y respuesta tumoral temprana (ETS)  $\geq 20\%$  se asociaba a mejor supervivencia global, supervivencia libre de progresión y tasa de respuestas (86). Se observó que a mayor ETS y más precoz, mayor beneficio del tratamiento.

#### *RESPUESTA A INMUNOTERAPIA*

##### *Inestabilidad de microsatélites*

En el año 2015, Le y colaboradores publicaron en *New England Journal of Medicine* importantes respuestas en tumores con inestabilidad de microsatélites al tratarse con inhibidores anti-PD-1 (87). Los tumores con inestabilidad de microsatélites tienen entre 10 y 100 veces más mutaciones, en el colon se asocian a pobre diferenciación e intenso infiltrado linfocítico, que se correlaciona con mejor pronóstico (88).

##### *Integridad del DNA libre celular (cfDNA) en plasma*

En el ensayo FXV, fase II, con una vacuna de 5 péptidos reconocidos por los linfocitos T citotóxicos (CTL) HLA-A\*2402 en combinación con una quimioterapia con oxaliplatino, se analizó cfDNA en plasma como un posible candidato para predecir la eficacia del tratamiento con inmunoterapia. La supervivencia libre de progresión fue significativamente mejor en los pacientes con valor bajo en plasma de cfDNA íntegro respecto a los valores altos ( $p = 0,0027$ ) (89).

#### CONCLUSIONES

Múltiples factores se han identificado con valor pronóstico y predictivo en pacientes con cáncer colorrectal. Entre los factores pronósticos más destacados están los niveles del marcador tumoral CEA preoperatorio y de CA125 en pacientes con carcinomatosis peritoneal, además de factores clínico-patológicos bien establecidos como el estadio tumoral, la invasión vascular y perineural, el grado de diferenciación, la presencia de mucina, la obstrucción y/o perforación intestinal, la afectación gan-

glionar y la respuesta inmune local. Así como otros que han emergido recientemente y que se asocian a factores moleculares, como la localización tumoral.

Entre los factores pronósticos moleculares están la inestabilidad de microsatélites, mutaciones en los genes RAS, BRAF, deleciones de 18q y otras muchas mutaciones o alteraciones de expresión génica, junto con disregulación de factores moduladores de la expresión como microRNA o el estado de metilación de algunos genes. También se conoce el valor pronóstico de las CTC y la importancia de la biopsia líquida tanto en la detección precoz como su valor pronóstico y predictivo. Igualmente, la clasificación molecular del cáncer colorrectal establece distintos subtipos pronósticos y se investiga sobre parámetros relacionados con la respuesta inmune sistémica y el metabolismo.

Entre los factores predictivos de la eficacia de los tratamientos, la inestabilidad de microsatélites predice la falta de beneficio del tratamiento con 5-fluorouracilo adyuvante y, por el contrario, la eficacia de la terapia inmune; mientras que las mutaciones en RAS y BRAF son biomarcadores que se utilizan de rutina para conocer la ausencia de beneficio de la terapia anti-EGFR.

#### CORRESPONDENCIA:

Carmen Guillén Ponce  
Hospital Universitario Ramón y Cajal  
Ctra. Colmenar Viejo, km. 9,100  
28024 Madrid  
e-mail: Carmen.guillen@salud.madrid.org

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Kim CG, Ahn JB, Jung M, et al. Preoperative serum carcinoembryonic antigen level as a prognostic factor for recurrence and survival after curative resection followed by adjuvant chemotherapy in stage III colon cancer. *Ann Surg Oncol* 2017;24(1):227-35.
2. Lee JH, Lee JL, Park IJ, et al. Identification of recurrence-predictive indicators in stage I colorectal cancer. *World J Surg* 2017;41(4):1126-33.
3. Jeong S, Nam TK, Jeong JU, et al. Postoperative carcinoembryonic antigen level has a prognostic value for distant metastasis and survival in rectal cancer patients who receive preoperative chemoradiotherapy and curative surgery: a retrospective multi-institutional analysis. *Clin Exp Metastasis* 2016;33(8):809-16.
4. Huang CJ, Jiang JK, Chang SC, et al. Serum CA125 concentration as a predictor of peritoneal dissemination of colorectal cancer in men and women. *Medicine (Baltimore)* 2016;95(47):e5177.
5. Van der Sluis FJ, Zhan Z, Verberne CJ, et al. Predictive performance of TPA testing for recurrent disease during follow-up after curative intent surgery for colorectal carcinoma. *Clin Chem Lab Med* 2017;55(2):269-74.
6. Jessup JM, Goldberg RM, Aware EA, et al. Colon and Rectum. In: Amin MB, editor. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th ed. Chicago: AJCC; 2017.
7. Yun JA, Kim HC, Kim SH, et al. Prognostic significance of perineural invasion in stage IIA colon cancer. *ANZ J Surg* 2016;86(12):1007-13.

8. Li Q, Peng Y, Wang LA, et al. The influence of neoadjuvant therapy for the prognosis in patients with rectal carcinoma: a retrospective study. *Tumour Biol.* 2016;37(3):3441-9.
9. Zhou J, Qiu H, Lin G, et al. Is adjuvant chemotherapy necessary for patients with pathological complete response after neoadjuvant chemoradiotherapy and radical surgery in locally advanced rectal cancer? Long-term analysis of 40 ypCR patients at a single center. *Int J Colorectal Dis* 2016;31(6):1163-8.
10. Ghazi S, Berg E, Lindblom A, et al. Clinicopathological analysis of colorectal cancer: a comparison between emergency and elective surgical cases. *World J Surg Oncol* 2013;11:133.
11. Washington MK, Berlin J, Branton PA, et al. Protocol for the examination of specimens from patients with primary carcinomas of the colon and rectum. *Arch Pathol Lab Med* 2008;132(7):1182-93.
12. Märkl B, Schaller T, Kokot Y, et al. Lymph node size as a simple prognostic factor in node negative colon cancer and an alternative thesis to stage migration. *Am J Surg* 2016;212(4):775-80.
13. Angelova M, Charoentong P, Hackl H, et al. Characterization of the immunophenotypes and antigenomes of colorectal cancers reveals distinct tumor escape mechanisms and novel targets for immunotherapy. *Genome Biol* 2015;16:64.
14. Kerr DJ, Domingo E, Kerr R. Is sidedness prognostically important across all stages of colorectal cancer? *Lancet Oncology* 2016;17(11):1480-2.
15. Holch JW, Ricard I, Stintzing S, et al. The relevance of primary tumour location in patients with metastatic colorectal cancer: A meta-analysis of first-line clinical trials. *Eur J Cancer* 2017;70:87.
16. Gervaz P, Usel M, Rapiti E, et al. Right colon cancer: Left behind. *Eur J Surg Oncol* 2016;42(9):1343-9.
17. Takahashi Y, Sugai T, Habano W, et al. Molecular differences in the microsatellite stable phenotype between left-sided and right-sided colorectal cancer. *Int J Cancer* 2016;139(11):2493-501.
18. Paul CL, Cameron E, Doran C, et al. Experiences of colorectal cancer patients in the 2-years post-diagnosis and patient factors predicting poor outcome. *Support Care Cancer* 2016;24(12):4921-8.
19. Venderbosch S, Nagtegaal ID, Maughan TS, et al. Mismatch repair status and BRAF mutation status in metastatic colorectal cancer patients: a pooled analysis of the CAIRO, CAIRO2, COIN, and FOCUS studies. *Clin Cancer Res* 2014;20:5322.
20. Lochhead PJ, Kuchiba A, Imamura Y, et al. Microsatellite instability and BRAF mutation testing in colorectal cancer prognostication. *J Natl Cancer Inst* 2013;105(15):1151-6.
21. Hu J, Yan WY, Xie L, et al. Coexistence of MSI with KRAS mutation is associated with worse prognosis in colorectal cancer. *Medicine (Baltimore)* 2016;95(50):e5649.
22. Taieb J, Le Malicot K, Shi Q, et al. Prognostic Value of BRAF and KRAS Mutations in MSI and MSS Stage III Colon Cancer. *J Natl Cancer Inst* 2017;109.
23. Ogino S, Noshio K, Irahara N, et al. Prognostic significance and molecular associations of 18q loss of heterozygosity: a cohort study of microsatellite stable colorectal cancers. *J Clin Oncol* 2009;27:4591.
24. De Robertis M, Loiacono L, Fusilli C, et al. Dysregulation of EGFR Pathway in EphA2 Cell Subpopulation Significantly Associates with Poor Prognosis in Colorectal Cancer. *Clin Cancer Res* 2017;23(1):159-70.
25. Pan HD, Peng YF, Xiao G, et al. High levels of serum platelet-derived growth factor-AA and human epidermal growth factor receptor-2 are predictors of colorectal cancer liver metastasis. *World J Gastroenterol* 2017;23(7):1233-40.
26. do Espírito Santo GF, Galera BB, Duarte EC. Prognostic significance of vascular endothelial growth factor polymorphisms in colorectal cancer patients. *World J Gastrointest Oncol* 2017;9(2):78-86.
27. Su F, Li X, You K, et al. Expression of VEGF-D, SMAD4, and SMAD7 and Their Relationship with Lymphangiogenesis and Prognosis in Colon Cancer. *J Gastrointest Surg* 2016;20(12):2074-82.
28. Zhang S1, Wang Z, Shan J, et al. Nuclear expression and/or reduced membranous expression of  $\beta$ -catenin correlate with poor prognosis in colorectal carcinoma: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2016;95(49):e5546.
29. Chung YC, Wei WC, Hung CN, et al. Rab11 collaborates E-cadherin to promote collective cell migration and indicates a poor prognosis in colorectal carcinoma. *Eur J Clin Invest* 2016;46(12):1002-11.
30. Den Uil SH, Coupé VM, Linnekamp JF, et al. Loss of KCNQ1 expression in stage II and stage III colon cancer is a strong prognostic factor for disease recurrence. *Br J Cancer* 2016;115(12):1565-74.
31. Zhou X, Xie S, Yuan C, et al. Lower Expression of SPRY4 Predicts a Poor Prognosis and Regulates Cell Proliferation in Colorectal Cancer. *Cell Physiol Biochem* 2016;40(6):1433-42.
32. Han L, Zhang GF, Cheng YH, et al. Correlations of insulin-like growth factor I and insulin-like growth factor I receptor with the clinicopathological features and prognosis of patients with colon cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2016;46(12):1127-34.
33. Koh HM, Jang BG, Hyun CL, et al. Aurora Kinase A is a prognostic marker in colorectal adenocarcinoma. *J Pathol Transl Med* 2017;51(1):32-9.
34. Kopczynska EK. The potential therapeutic applications and prognostic significance of metastasis-associated in colon cancer-1 (MACC1) in cancers. *Contemp Oncol (Pozn)*. 2016;20(4):273-80.
35. Weng W, Okugawa Y, Toden S, et al. FOXM1 and FOXQ1 Are Promising Prognostic Biomarkers and Novel Targets of Tumor-Suppressive miR-342 in Human Colorectal Cancer. *Clin Cancer Res* 2016;22(19):4947-57.
36. Lao X, Feng Q, He G, et al. Immature Colon Carcinoma Transcript-1 (ICT1) Expression Correlates with Unfavorable Prognosis and Survival in Patients with Colorectal Cancer. *Ann Surg Oncol* 2016;23(12):3924-33.
37. Pelli A, Väyrynen JP, Klintrup K, et al. Gremlin1 expression associates with serrated pathway and favourable prognosis in colorectal cancer. *Histopathology* 2016;69(5):831-8.
38. Stanisavljević L, Myklebust MP, Leh S, et al. LGR5 and CD133 as prognostic and predictive markers for fluoropyrimidine-based adjuvant chemotherapy in colorectal cancer. *Acta Oncol.* 2016;55(12):1425-33.
39. Kim KJ, Kwon HJ, Kim MC, et al. CD9 Expression in Colorectal Carcinomas and Its Prognostic Significance. *J Pathol Transl Med* 2016;50(6):459-68.
40. Yan X, Liu L, Li H, et al. Dual specificity phosphatase 5 is a novel prognostic indicator for patients with advanced colorectal cancer. *Am J Cancer Res* 2016;6(10):2323-33.
41. Fernández-Aceñero MJ, Torres S, García-Palmero I, et al. Prognostic role of tissue transglutaminase 2 in colon carcinoma. *Virchows Arch* 2016;469(6):611-9.
42. Ye L, Lin ST, Mi YS, et al. Overexpression of LARP1 predicts poor prognosis of colorectal cancer and is expected to be a potential therapeutic target. *Tumour Biol* 2016;37(11):14585-94.
43. Mori K, Toiyama Y, Otake K, et al. Proteomics analysis of differential protein expression identifies heat shock protein 47 as a predictive marker for lymph node metastasis in patients with colorectal cancer. *Int J Cancer* 2017;140(6):1425-35.
44. Salvucci M, Würstle ML, Morgan C, et al. A Stepwise Integrated Approach to Personalized Risk Predictions in Stage III Colorectal Cancer. *Clin Cancer Res* 2017;23(5):1200-12.
45. Mokutani Y, Uemura M, Munakata K, et al. Down-Regulation of microRNA-132 is Associated with Poor Prognosis of Colorectal Cancer. *Ann Surg Oncol* 2016;23(Suppl. 5):599-608.
46. Weng W, Okugawa Y, Toden S, et al. FOXM1 and FOXQ1 are promising prognostic biomarkers and novel targets of tumor-suppressive miR-342 in human colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2016;22(19):4947-57.
47. Hur K, Toiyama Y, Okugawa Y, et al. Circulating microRNA-203 predicts prognosis and metastasis in human colorectal cancer. *Gut* 2017;66(4):654-65.
48. Rapti SM, Kontos CK, Papadopoulos IN, et al. High miR-96 levels in colorectal adenocarcinoma predict poor prognosis,

- particularly in patients without distant metastasis at the time of initial diagnosis. *Tumour Biol* 2016;37(9):11815-24.
49. Maierthaler M, Benner A, Hoffmeister M, et al. Plasma miR-122 and miR-200 family are prognostic markers in colorectal cancer. *Int J Cancer* 2017;140(1):176-87.
  50. Zhang Z, Liu X, Feng B, et al. STIM1, a direct target of microRNA-185, promotes tumor metastasis and is associated with poor prognosis in colorectal cancer. *Oncogene* 2016;35(46):6043.
  51. Bobowicz M, Skrzypski M, Czapiewski P, et al. Prognostic value of 5-microRNA based signature in T2-T3N0 colon cancer. *Clin Exp Metastasis* 2016;33(8):765-73.
  52. Okugawa Y, Toiyama Y, Todén S, et al. Clinical significance of SNORA42 as an oncogene and a prognostic biomarker in colorectal cancer. *Gut* 2017;66(1):107-17.
  53. Vymetalkova V, Pardini B, Rosa F, et al. Polymorphisms in microRNA binding sites of mucin genes as predictors of clinical outcome in colorectal cancer patients. *Carcinogenesis* 2017;38(1):28-39.
  54. Yang YP, Ting WC, Chen LM, et al. Polymorphisms in MicroRNA Binding Sites Predict Colorectal Cancer Survival. *Int J Med Sci* 2017;14(1):53-57.
  55. Ye M1, Huang T, Li J, et al. Role of CDH13 promoter methylation in the carcinogenesis, progression, and prognosis of colorectal cancer: A systematic meta-analysis under PRISMA guidelines. *Medicine (Baltimore)* 2017;96(4):e5956.
  56. Sugimachi K, Matsumura T, Shimamura T, et al. Aberrant Methylation of FOXE1 Contributes to a Poor Prognosis for Patients with Colorectal Cancer. *Ann Surg Oncol* 2016;23(12):3948-55.
  57. Liu Y, Chew MH, Tham CK, et al. Methylation of serum SST gene is an independent prognostic marker in colorectal cancer. *Am J Cancer Res* 2016;6(9):2098-108.
  58. Hinz S, Hendricks A, Wittig A, et al. Detection of circulating tumor cells with CK20 RT-PCR is an independent negative prognostic marker in colon cancer patients - a prospective study. *BMC Cancer* 2017;17(1):53.
  59. Bedin C, Enzo MV, Del Bianco P, et al. Diagnostic and prognostic role of cell-free DNA testing for colorectal cancer patients. *Int J Cancer* 2017;140(8):1888-98.
  60. Guinney J, Dienstmann R, Wang X, et al. The consensus molecular subtypes of colorectal cancer. *Nat Med* 2015;21:1350.
  61. Dienstmann R, Vermeulen L, Guinney J, et al. Consensus molecular subtypes and the evolution of precision medicine in colorectal cancer. *Nat Rev Cancer* 2017;17:79.
  62. Oh SY, Kim YB, Suh KW. Prognostic significance of systemic inflammatory response in stage II colorectal cancer. *J Surg Res* 2017;208:158-65.
  63. Wu QB, Wang M, Hu T, et al. Prognostic role of the lymphocyte-to-monocyte ratio in patients undergoing resection for nonmetastatic rectal cancer. *Medicine (Baltimore)* 2016;95(44):e4945.
  64. He Y, Xia T, Bian H, et al. Pretreatment thrombocytosis predicts survival in colorectal cancer. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2016;40(5):e59-e60.
  65. Lee LH, Cavalcanti MS, Segal NH, et al. Patterns and prognostic relevance of PD-1 and PD-L1 expression in colorectal carcinoma. *Mod Pathol* 2016;29(11):1433-42.
  66. Ferroni P, Formica V, Della-Morte D, et al. Prognostic value of glycated hemoglobin in colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2016;22(45):9984-93.
  67. Walter V, Jansen L, Hoffmeister M, et al. Prognostic relevance of prediagnostic weight loss and overweight at diagnosis in patients with colorectal cancer. *Am J Clin Nutr* 2016;104(4):1110-20.
  68. Tokunaga R, Sakamoto Y, Nakagawa S, et al. CONUT: a novel independent predictive score for colorectal cancer patients undergoing potentially curative resection. *Int J Colorectal Dis* 2017;32(1):99-106.
  69. Yamanaka T, Oki E, Yamazaki K, et al. 12-Gene Recurrence Score Assay Stratifies the Recurrence Risk in Stage II/III Colon Cancer With Surgery Alone: The SUNRISE Study. *J Clin Oncol* 2016;34:2906.
  70. Hoshino N, Hasegawa S, Hida K, et al. Nomogram for predicting recurrence in stage II colorectal cancer. *Acta Oncol* 2016;55(12):1414-17.
  71. Simkens GA, van Oudheusden TR, Nieboer D, et al. Development of a prognostic nomogram for patients with peritoneally metastasized colorectal cancer treated with cytoreductive surgery and HIPEC. *Ann Surg Oncol* 2016;23(13):4214-21.
  72. Sartore-Bianchi A, Pietrantonio F, Amatu A, et al. Digital PCR assessment of MGMT promoter methylation coupled with reduced protein expression optimises prediction of response to alkylating agents in metastatic colorectal cancer patients. *Eur J Cancer* 2017;71:43-50.
  73. Bosch SL, Vermeer TA, West NP, et al. Clinicopathological characteristics predict lymph node metastases in ypT0-2 rectal cancer after chemoradiotherapy. *Histopathology* 2016;69(5):839-48.
  74. Sun Y, Chi P, Lin H, et al. Inferior mesenteric artery lymph node metastasis in rectal cancer treated with neoadjuvant chemoradiotherapy: Incidence, prediction and prognostic impact. *Eur J Surg Oncol* 2017;43(1):85-91.
  75. Steele M, Voutsadakis IA. Pre-treatment platelet counts as a prognostic and predictive factor in stage II and III rectal adenocarcinoma. *World J Gastrointest Oncol* 2017;9(1):42-9.
  76. Lim SG, Kim YB, Oh SY. Clinical Significance of the Endoscopic Finding in Predicting Complete Tumor Response to Preoperative Chemoradiation Therapy in Rectal Cancer *World J Surg* 2016;40(12):3029-34.
  77. Barbaro B, Leccisotti L, Vecchio FM, et al. The potential predictive value of MRI and PET-CT in mucinous and nonmucinous rectal cancer to identify patients at high risk of metastatic disease. *Br J Radiol* 2017;90(1069):20150836.
  78. Burstein HJ, Krilov L, Aragón-Ching JB, et al. Clinical Cancer Advances 2017: Annual Report on Progress Against Cancer From the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol*. 2017 Feb 1.
  79. Nelson B, Carter JV, Eichenberger MR, et al. Genetic polymorphisms in 5-Fluorouracil-related enzymes predict pathologic response after neoadjuvant chemoradiation for rectal cancer. *Surgery* 2016;160(5):1326-32.
  80. Pucci S, Polidoro C, Joubert A, et al. Ku70, Ku80, and sClusterin: A cluster of predicting factors for response to neoadjuvant chemoradiation therapy in patients with locally advanced rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017;1:97(2):381-8.
  81. Millino C, Maretto I, Pacchioni B, et al. Gene and MicroRNA expression are predictive of tumor response in rectal adenocarcinoma patients treated with preoperative chemoradiotherapy. *J Cell Physiol* 2017;232(2):426-35.
  82. Marmorino F, Salvatore L, Barbara C, et al. Serum LDH predicts benefit from bevacizumab beyond progression in metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer* 2017;116(3):318-23.
  83. Ålgars A, Sundström J, Lintunen M, et al. EGFR gene copy number predicts response to anti-EGFR treatment in RAS wild type and RAS/BRAF/PIK3CA wild type metastatic colorectal cancer. *Int J Cancer* 2017;140(4):922-9.
  84. Marzi L, Combes E, Vié N, et al. FOXO3a and the MAPK p38 are activated by cetuximab to induce cell death and inhibit cell proliferation and their expression predicts cetuximab efficacy in colorectal cancer. *Br J Cancer* 2016;115(10):1223-33.
  85. Skougard K, Nielsen D, Jensen BV, et al. Early 18F-FDG-PET/CT as a predictive marker for treatment response and survival in patients with metastatic colorectal cancer treated with irinotecan and cetuximab. *Acta Oncol* 2016;55(9-10):1175-82.
  86. Hu J, Zhang Z, Zheng R, et al. On-treatment markers as predictors to guide anti-EGFR MoAb treatment in metastatic colorectal cancer: a systematic review with meta-analysis. *Cancer Chemother Pharmacol* 2017;79(2):275-85.
  87. Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. *N Engl J Med* 2015;372(26):2509-20.
  88. Dudley JC, Lin MT, Le DT, et al. Microsatellite Instability as a Biomarker for PD-1 Blockade. *Clin Cancer Res* 2016;22(4):813-20.
  89. Kitahara M, Hazama S, Tsunedomi R, et al. Prediction of the efficacy of immunotherapy by measuring the integrity of cell-free DNA in plasma in colorectal cancer. *Cancer Sci* 2016;107(12):1825-9.



Asegúrese la recepción de la revista:

revisiones en  
**CÁNCER**

Tarifa suscripción anual (6 núms./año):

- MIR y Estudiantes\*:..... 57,00 €  
 Médicos Especialistas:..... 85,00 €  
 Organismos y Empresas:..... 135,00 €

\*Los MIR y Estudiantes deberán adjuntar documento acreditativo

**BOLETÍN DE SUSCRIPCIÓN AÑO 2017**

**DIRECCIÓN DE ENVÍO**

Nombre y apellidos \_\_\_\_\_  
Dirección \_\_\_\_\_  
Tel. \_\_\_\_\_ E-mail: \_\_\_\_\_  
Población \_\_\_\_\_ Cod. Postal \_\_\_\_\_ Provin. \_\_\_\_\_  
Especialidad \_\_\_\_\_ Centro \_\_\_\_\_ Cargo \_\_\_\_\_

**SUSCRÍBANME A:**

revisiones en  
**CÁNCER** (6 núms./año)

- A través de mi cuenta bancaria (cumplimento autorización adjunta)  
 Mediante talón n.º \_\_\_\_\_ que adjunto  
 Contra reembolso

ORDEN DE PAGO POR DOMICILIACIÓN BANCARIA

revisiones en **CÁNCER**

BANCO/CAJA \_\_\_\_\_

DIRECCIÓN \_\_\_\_\_ POBLACIÓN \_\_\_\_\_ C.P. \_\_\_\_\_

TITULAR DE LA CUENTA \_\_\_\_\_

CÓDIGO C/C.: BANCO     SUCURSAL     D.C.   N.º CUENTA

Ruego a ustedes se sirvan tomar nota de que, hasta nuevo aviso, deberán adeudar en mi cuenta con esa entidad el recibo o letra que anualmente y a mi nombre les sean presentados para su cobro por ARÁN EDICIONES, S.L.

Les saluda atentamente,

(Firma)

\_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 20\_\_\_\_

DOCUMENTO PARA EL BANCO



Más información o envíos a:

c/ Castelló, 128, 1º - 28006 Madrid - Telf. 917 820 030 - Fax: 915 615 787  
e-mail: suscripc@grupoaran.com - www.grupoaran.com

Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO.** Lonsurf 15 mg/6,14 mg comprimidos recubiertos con película. Lonsurf 20 mg/8,19 mg comprimidos recubiertos con película. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Lonsurf 15 mg/6,14 mg comprimidos recubiertos con película. Cada comprimido recubierto con película contiene 15 mg de trifluridina y 6,14 mg de tpiracil (como hidrocloreuro). *Excipiente con efecto conocido.* Cada comprimido recubierto con película contiene 90,735 mg de lactosa monohidrato. Lonsurf 20 mg/8,19 mg comprimidos recubiertos con película. Cada comprimido recubierto con película contiene 20 mg de trifluridina y 8,19 mg de tpiracil (como hidrocloreuro). *Excipiente con efecto conocido.* Cada comprimido recubierto con película contiene 120,980 mg de lactosa monohidrato. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA.** Comprimido recubierto con película (comprimido). Lonsurf 15 mg/6,14 mg comprimidos recubiertos con película. Comprimido recubierto con película blanco, biconvexo, redondo, de 7,1 mm de diámetro y 2,7 mm de grosor, grabado con "15" en un lado, y "102" y "15 mg" en el otro lado, en tinta gris. Lonsurf 20 mg/8,19 mg comprimidos recubiertos con película. Comprimido recubierto con película rojo pálido, biconvexo, redondo, de 7,6 mm de diámetro y 3,2 mm de grosor, grabado con "20" en un lado, y "102" y "20 mg" en el otro lado, en tinta gris. **4. DATOS CLÍNICOS. 4.1 Indicaciones terapéuticas.** Lonsurf está indicado en el tratamiento de pacientes adultos con cáncer colorrectal metastásico (CRCm) que hayan sido previamente tratados o no se les considere candidatos al tratamiento con terapias disponibles, incluidas quimioterapia basada en fluoropirimidinas, oxaliplatino e irinotecán, agentes anti-VEGF y agentes anti-EGFR. **4.2 Posología y forma de administración.** Lonsurf debe ser prescrito por médicos con experiencia en la administración de tratamientos antineoplásicos. **Posología.** La dosis inicial recomendada de Lonsurf en adultos es 35 mg/m<sup>2</sup>/dosis, administrada por vía oral dos veces al día en los Días 1 a 5 y Días 8 al 12 de cada ciclo de 28 días mientras se observen beneficios o hasta la aparición de toxicidad inaceptable (ver sección 4.4). La dosis se calcula en base al área de superficie corporal (ASC) (ver Tabla 1).

Tabla 1. Cálculo de la dosis inicial en base al área de superficie corporal (ASC)

Dosis inicial	ASC (m <sup>2</sup> )	Dosis en mg (2 veces al día)	Comprimidos por dosis		Dosis total diaria (mg)
			15 mg	20 mg	
35 mg/m <sup>2</sup>	< 1,07	35	1	0	70
	1,07 - 1,22	40	0	2	80
	1,23 - 1,37	45	3	0	90
	1,38 - 1,52	50	2	1	100
	1,53 - 1,68	55	1	2	110
	1,69 - 1,83	60	0	3	120
	1,84 - 1,98	65	3	1	130
	1,99 - 2,14	70	2	2	140
	2,15 - 2,29	75	1	3	150
	≥ 2,30	80	0	4	160

La dosis se debe redondear al incremento de 5 mg más cercano. La dosis no debe exceder de 80 mg/dosis. Si se omiten dosis o se posponen, el paciente no debe recuperar las dosis omitidas. **Ajustes de dosis recomendados.** Puede requerirse un ajuste de dosis basado en la seguridad y tolerabilidad individual. Se permite un máximo de 3 reducciones de dosis hasta una dosis mínima de 20 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día. No está permitido un aumento de dosis después de que se haya reducido. En el caso de toxicidad hematológica y/o hematológica, los pacientes deben seguir los criterios de interrupción, reanudación y reducción de la dosis establecidos en la Tabla 2, Tabla 3 y Tabla 4.

Tabla 2. Criterios de interrupción y reanudación de la dosis para toxicidades hematológicas relacionadas con mielosupresión

Parámetros	Criterios de interrupción	Criterios de reanudación <sup>a</sup>
Neutrófilos	< 0,5 x 10 <sup>9</sup> /L	≥ 1,5 x 10 <sup>9</sup> /L
Plaquetas	< 50 x 10 <sup>9</sup> /L	≥ 75 x 10 <sup>9</sup> /L

<sup>a</sup> Criterios de reanudación aplicados al inicio del siguiente ciclo para todos los pacientes independientemente de si cumplieron los criterios de interrupción o no.

Tabla 3. Modificaciones recomendadas de la dosis para Lonsurf en caso de reacciones adversas hematológicas y no hematológicas

Reacciones adversas	Modificaciones recomendadas de la dosis
<ul style="list-style-type: none"> <li>Neutropenia febril.</li> <li>Neutropenia (&lt; 0,5 x 10<sup>9</sup>/L) o trombocitopenia (&lt; 25 x 10<sup>9</sup>/L) Grado 4 (CTCAE)<sup>*</sup> que ocasionalmente más de 1 semana de retraso en el inicio del siguiente ciclo.</li> <li>Reacciones adversas no hematológicas de Grado 3 o Grado 4 (CTCAE)<sup>*</sup>; excepto para náuseas y/o vómitos de Grado 3 controlados con tratamiento antiemético o diarrea sensible a productos antidiarreicos.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Interrumpa la dosificación hasta que la toxicidad retorne a Grado 1 o al nivel basal.</li> <li>Cuando reanude la dosis, reduzca el nivel de la dosis en 5 mg/m<sup>2</sup>/dosis, desde el nivel de dosis previo (Tabla 4)</li> <li>Las reducciones de dosis están permitidas hasta una dosis mínima de 20 mg/m<sup>2</sup>/dosis dos veces al día.</li> <li>No aumentar la dosis después de haberla reducido.</li> </ul>

<sup>\*</sup> CTCAE: Criterio común de terminología de eventos adversos.

**Poblaciones especiales. Insuficiencia renal. Insuficiencia renal leve (CrCl 60 a 89 mL/min) o insuficiencia renal moderada (CrCl 30 a 59 mL/min).** No se recomienda un ajuste de la dosis inicial en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (ver sección 4.4). **Insuficiencia renal grave (CrCl inferior a 30 mL/min) o insuficiencia renal terminal.** No se recomienda la administración en pacientes con insuficiencia renal grave o insuficiencia renal terminal ya que no se dispone de datos para estos pacientes (ver sección 4.4). **Insuficiencia hepática. Insuficiencia hepática leve.** No se recomienda un ajuste de la dosis inicial en pacientes con insuficiencia hepática leve. **Insuficiencia hepática moderada o grave.** No se recomienda la administración en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave ya que no se dispone de datos para estos pacientes (ver la sección 4.4). **Pacientes de edad avanzada.** No se requiere un ajuste de la dosis inicial en pacientes ≥ 65 años (ver las secciones 4.8 y 5.1). Los datos de seguridad y eficacia en pacientes mayores de 75 años son escasos. **Población pediátrica.** El uso de Lonsurf en la población pediátrica para la indicación de cáncer colorrectal metastásico no es relevante. **Diferencias étnicas.** No se requiere un ajuste de la dosis inicial en base a la raza del paciente (ver sección 5.1). Existen escasos datos de Lonsurf en pacientes de raza Negra/Afroamericana pero no hay una base biológica para suponer diferencias entre este subgrupo y la población general. **Forma de administración.** Lonsurf se administra por vía oral. Los comprimidos se deben tomar con un vaso de agua en el transcurso de 1 hora después de la finalización del desayuno y de la cena. **4.3 Contraindicaciones.** Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo.** Supresión de la médula ósea. Lonsurf provocó un aumento en la incidencia de mielosupresión, incluyendo anemia, neutropenia, leucopenia y trombocitopenia. Se deben obtener recuentos hematológicos completos antes del inicio del tratamiento y cuando sea necesario para controlar la toxicidad, pero como mínimo, antes de cada ciclo de tratamiento. El tratamiento no se debe iniciar si el recuento absoluto de neutrófilos es < 1,5 x 10<sup>9</sup>/L, si el recuento de plaquetas es < 75 x 10<sup>9</sup>/L, o si el paciente tiene una toxicidad no hematológica de Grado 3 o 4, no resuelta y clínicamente relevante, como consecuencia de terapias previas. Se han notificado infecciones graves tras el tratamiento con Lonsurf (ver sección 4.8). Dado que la mayoría fueron notificadas en el contexto de una supresión de la médula ósea, el estado del paciente debe ser controlado cuidadosamente, y se deben adoptar las medidas apropiadas, según el criterio clínico, tales como la administración de antibióticos y factor de estimulación de las colonias de granulocitos (G-CSF).

Tabla 4. Reducción de la dosis en base al área de superficie corporal (ASC)

Dosis reducida	ASC (m <sup>2</sup> )	Dosis en mg (2x día)	Comprimidos por dosis (2x día)		Dosis total diaria (mg)
			15 mg	20 mg	
<b>Nivel 1 de reducción de dosis: De 35 mg/m<sup>2</sup> a 30 mg/m<sup>2</sup></b>					
30 mg/m <sup>2</sup>	< 1,09	30	2	0	60
	1,09 - 1,24	35	1	1	70
	1,25 - 1,39	40	0	2	80
	1,40 - 1,54	45	3	0	90
	1,55 - 1,69	50	2	1	100
	1,70 - 1,94	55	1	2	110
	1,95 - 2,09	60	0	3	120
	2,10 - 2,28	65	3	1	130
	≥ 2,29	70	2	2	140
	<b>Nivel 2 de reducción de dosis: De 30 mg/m<sup>2</sup> a 25 mg/m<sup>2</sup></b>				
25 mg/m <sup>2</sup>	< 1,10	25 <sup>a</sup>	2 <sup>a</sup>	1 <sup>a</sup>	50 <sup>a</sup>
	1,10 - 1,29	30	2	0	60
	1,30 - 1,49	35	1	1	70
	1,50 - 1,69	40	0	2	80
	1,70 - 1,89	45	3	0	90
	1,90 - 2,09	50	2	1	100
	2,10 - 2,29	55	1	2	110
	≥ 2,30	60	0	3	120
<b>Nivel 3 de reducción de dosis: De 25 mg/m<sup>2</sup> a 20 mg/m<sup>2</sup></b>					
20 mg/m <sup>2</sup>	< 1,14	20	0	1	40
	1,14 - 1,34	25 <sup>a</sup>	2 <sup>a</sup>	1 <sup>a</sup>	50 <sup>a</sup>
	1,35 - 1,59	30	2	0	60
	1,60 - 1,94	35	1	1	70
	1,95 - 2,09	40	0	2	80
	2,10 - 2,34	45	3	0	90
	≥ 2,35	50	2	1	100

<sup>a</sup> A una dosis total diaria de 50 mg, los pacientes deben tomar 1 comprimido de 20 mg por la mañana y 2 comprimidos de 15 mg por la tarde.

En el estudio RECURSE, un 9,4% de pacientes en el grupo de Lonsurf recibieron G-CSF principalmente como uso terapéutico. **Toxicidad gastrointestinal.**

Lonsurf provocó un aumento en la incidencia de toxicidades gastrointestinales, tales como náuseas, vómitos y diarrea. Los pacientes con náuseas, vómitos, diarrea y otras toxicidades gastrointestinales deben ser controlados cuidadosamente, y se debe administrar, según indicación clínica, antieméticos, antidiarreicos y otras medidas, tales como terapia de reemplazo de electrolitos/fluidos. Las modificaciones de la dosis (aplazamiento y/o reducción) se deben aplicar según resulte necesario (ver sección 4.2). **Insuficiencia renal.** No se recomienda el uso de Lonsurf en pacientes con insuficiencia renal grave o insuficiencia renal terminal (aclaramiento de creatinina [CrCl] < 30 mL/min o que requieran diálisis, respectivamente), ya que Lonsurf no ha sido estudiado en estos pacientes. Los pacientes con insuficiencia renal moderada (CrCl=30 a 59 mL/min) tuvieron una incidencia más alta (definida como una diferencia de al menos 5%) de eventos adversos ≥ Grado 3, eventos adversos graves y aplazamientos y reducciones de la dosis comparados con los pacientes con función renal normal (CrCl ≥ 90 mL/min) o con insuficiencia renal leve (CrCl=60 a 89 mL/min). Además, se observó una exposición más alta de trifluridina y tpiracil en pacientes con insuficiencia renal moderada, en comparación con pacientes con función renal normal o pacientes con insuficiencia renal leve. Los pacientes con insuficiencia renal moderada deben ser monitorizados más frecuentemente para controlar toxicidades hematológicas. **Insuficiencia hepática.** No se recomienda el uso de Lonsurf en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (Criterios del Instituto Nacional del Cáncer [NCI] Grupo C y D) ya que Lonsurf no ha sido estudiado en estos pacientes. **Proteinuria.** Se recomienda controlar la proteinuria mediante análisis de orina empleando tiras reactivas antes del inicio del tratamiento y durante el mismo (ver sección 4.8). **Intolerancia a la lactosa.** Lonsurf contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento. **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** Estudios *in vitro* indican que trifluridina, tpiracil hidrocloreuro y 5-triflurometil uracilo (FTY) no inhibieron la actividad de las isoforamas del citocromo humano P450 (CYP). La evaluación *in vitro* mostró que ni trifluridina ni FTY tuvieron efecto inducible en las isoforamas humanas del CYP. No se puede excluir un efecto inductivo de tpiracil sobre las isoforamas humanas del CYP. Estudios *in vitro* indican que trifluridina es un sustrato para los transportadores de nucleósidos CNT1, ENT1 y ENT2. Por tanto, se requiere precaución cuando se utilicen medicamentos que interactúen con estos transportadores. Tpiracil hidrocloreuro es un sustrato de OCT2 y MATE1, por tanto, la concentración podría aumentar cuando Lonsurf se administre de forma concomitante con inhibidores de OCT2 o MATE1. Se requiere precaución cuando se utilicen medicamentos que sean sustratos de la timidina quinasa humana, por ejemplo, zidovudina. Tales medicamentos, si se usan de forma concomitante con Lonsurf, pueden competir con el efector, trifluridina, por la activación de la vía timidina quinasa. Por tanto, cuando se utilicen medicamentos antivirales que sean sustratos de la timidina quinasa humana, se precisa monitorizar un posible descenso de la eficacia del antiviral, y considerar el cambio a otro medicamento antiviral alternativo que no sea un sustrato de la timidina quinasa humana, tales como lamivudina, zalcitabina, didanosina y abacavir (ver sección 5.1). Se desconoce si Lonsurf puede reducir la efectividad de anticonceptivos hormonales. Por tanto, las mujeres que utilicen anticonceptivos hormonales deben utilizar también un método anticonceptivo barrera. **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia.** Mujeres en edad fértil/ Anticoncepción en hombres y mujeres. En base a los resultados en animales, trifluridina puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. Las mujeres deben evitar quedar embarazadas mientras tomen Lonsurf y hasta 6 meses después de finalizar el tratamiento. Por tanto, las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos altamente eficaces mientras tomen Lonsurf y durante 6 meses después de interrumpir el tratamiento. En la actualidad se desconoce si Lonsurf puede reducir la eficacia de los anticonceptivos hormonales, y por tanto las mujeres que utilizan anticonceptivos hormonales deben utilizar también un método anticonceptivo barrera. Los hombres con una pareja en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y hasta 6 meses después de interrumpir el tratamiento. **Embarazo.** No hay datos relativos al uso de Lonsurf en mujeres embarazadas. En base al mecanismo de acción, se sospecha que trifluridina causa malformaciones congénitas cuando se administra durante el embarazo. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva. Lonsurf no se debe utilizar durante el embarazo a menos que las condiciones clínicas de la mujer requieran tratamiento con Lonsurf. **Lactancia.** Se desconoce si Lonsurf o sus metabolitos se excretan en la leche materna. Los estudios en animales han demostrado que trifluridina, tpiracil hidrocloreuro y/o sus metabolitos se excretan en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en el lactante. Se debe interrumpir la lactancia durante el tratamiento con Lonsurf. **Fertilidad.** No existen datos disponibles sobre el efecto de Lonsurf en la fertilidad humana. Los resultados de estudios con animales no indicaron un efecto de Lonsurf en la fertilidad de machos o hembras. **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** La influencia de Lonsurf sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Puede aparecer fatiga, mareo o malestar durante el tratamiento (ver sección 4.8). **4.8 Reacciones adversas. Resumen del perfil de seguridad.** Las reacciones adversas más graves observadas en pacientes que reciben Lonsurf son supresión de la médula ósea y toxicidad gastrointestinal (ver sección 4.4). Las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia (≥ 30%) en pacientes que reciben Lonsurf son neutropenia (54% [35% ≥ Grado 3]), náuseas (39% [1% ≥ Grado 3]), fatiga (35% [4% ≥ Grado 3]), anemia (32% [13% ≥ Grado 3]) y leucopenia (31% [12% ≥ Grado 3]). Las reacciones adversas más frecuentes en pacientes que reciben Lonsurf y que tuvieron como consecuencia la interrupción del tratamiento, la reducción de la dosis, el aplazamiento de la dosis, o la interrupción de la dosis fueron: neutropenia, deterioro general de la salud, anemia, neutropenia febril, fatiga, diarrea y disnea. **Tabla de reacciones adversas.** Las reacciones adversas observadas en 533 pacientes con cáncer colorrectal metastásico, tratados con una dosis inicial de 35 mg/m<sup>2</sup>/dosis de Lonsurf, en el ensayo clínico Fase III (RECURSE) controlado con placebo, se muestran en la Tabla 5, a continuación:

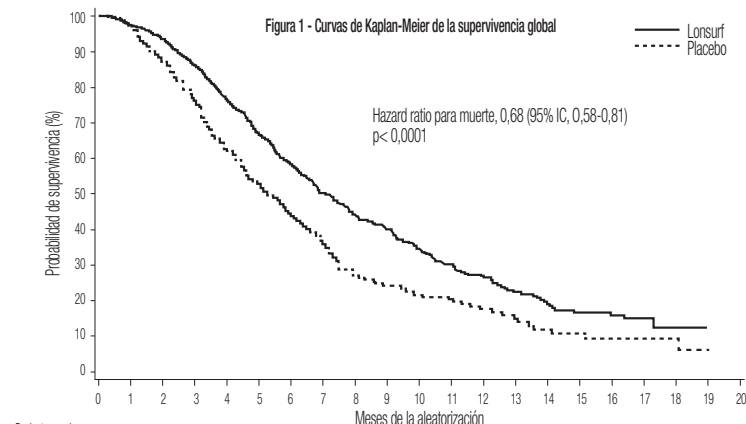
Sistema de Clasificación de Órganos del sistema (MedDRA) <sup>a</sup>	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
Infecciones e infestaciones		Infección del tracto respiratorio inferior Infección del tracto respiratorio superior	Shock séptico <sup>b</sup> Enteritis infecciosa Infección pulmonar Infección del árbol biliar Gripe Infección del tracto urinario Infección zoster Herpes óngival Tiña del pie Candidiasis Infección bacteriana Infección
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)			Dolor canceroso
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia Leucopenia Anemia Trombocitopenia	Neutropenia febril Linfopenia Monocitosis	Panцитopenia Granulocitopenia Monocitopenia Eritropenia Leucocitosis
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Apetito disminuido	Hipoalbuminemia	Deshidratación Hiperglucemia Hiperpotasemia Hipofosfatemia Hipomagnesemia Hiponatremia Hipercalemia Gota
Trastornos psiquiátricos		Insomnio	Ansiedad
Trastornos del sistema nervioso		Disgeusia Neuropatía periférica Mareo Cefalea	Neurotoxicidad Disestesia Hiperestesia Hipoestesia Síncope Parestesia Sensación de ardor Letargia
Trastornos oculares			Agudeza visual disminuida Visión borrosa Diplopía Catarata Conjuntivitis Ojo seco
Trastornos del oído y del laberinto			Vértigo Molestia en el oído
Trastornos cardíacos			Angina de pecho Arritmia Palpitaciones
Trastornos vasculares		Rubefacción	Embolia Hipertensión Hipotensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Disnea Tos	Embolia pulmonar Derrame pleural Rinorrea Distoria Dolor orofaríngeo Epistaxis

Sistema de Clasificación de Órganos del sistema (MedDRA) <sup>a</sup>	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
Trastornos gastrointestinales	Diarrea Náuseas Vómitos	Dolor abdominal Estreñimiento Estomatitis Alteración oral	Enterocolitis hemorrágica Hemorragia gastrointestinal Pancreatitis aguda Ascitis Ileo Subileo Colitis Gastritis Reflujo gástrico Esofagitis Vaciamiento gástrico alterado Distensión abdominal Inflamación anal Ulcera de la boca Dispepsia Enfermedad por reflujo gastroesofágico Proctalgia Pólipo bucal Hemorragia gingival Glositis Enfermedad periodontal Trastorno dental Arcadías Flatulencia Olor del aliento
Trastornos hepato biliares		Hiperbilirrubinemia	Hepatotoxicidad Dilatación del conducto biliar Exfoliación de la piel
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Síndrome de entropesestesia palmo plantar <sup>b</sup> Erupción cutánea Alopecia Prurito Piel seca	Urticaria Reacción de fotosensibilidad Eritema Acné Hiperhidrosis Ampollas Trastorno de las uñas
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			Hinchazón articular Artralgia Dolor óseo Mialgia Dolor musculoesquelético Pérdida de fuerza muscular Espasmos musculares Dolor en una extremidad Sensación de pesadez
Trastornos renales y urinarios		Proteinuria	Fallo renal Cistitis no infecciosa Trastorno de la micción Hematuria Leucocituria
Trastornos del aparato reproductivo y de la mama			Trastorno menstrual
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga	Pirexia Edema Inflamación de la mucosa Malestar general	Deterioro general del estado físico Dolor Sensación de cambio de la temperatura corporal Xerosis
Exploraciones complementarias		Enzimas hepáticas aumentadas Fosfatasa alcalina aumentada en sangre Pérdida de peso	Creatinina elevada en sangre Intervalo QT del electrocardiograma prolongado Proporción normalizada internacional aumentada Tiempo prolongado de tromboplastina parcial activada Urea elevada en sangre Lactato deshidrogenasa elevada en sangre Proteínas totales disminuidas Proteína C reactiva elevada Hematocrito disminuido

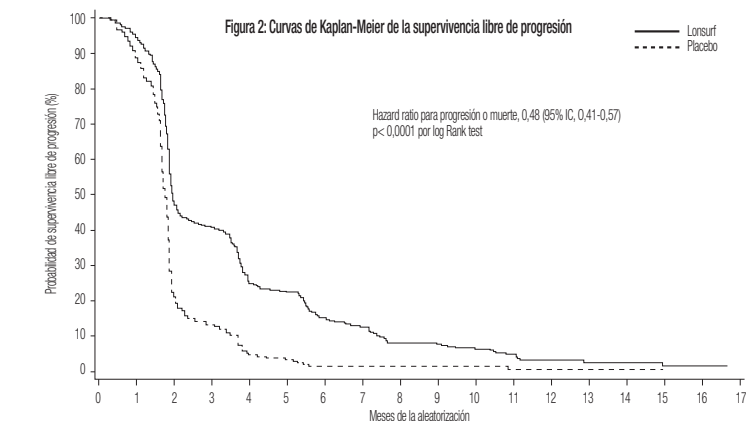
a. Diferentes términos preferidos de MedDRA que se consideraron clínicamente similares han sido agrupados en un único término; b. Los casos mortales han sido notificados; c. Reacción cutánea de mano y pie.

Estas reacciones adversas se clasifican de acuerdo con el Sistema de Clasificación de Órganos (SOC, por sus siglas en inglés) y el término apropiado del Medical Dictionary for Regulatory (MedDRA) se utiliza para describir un cierto tipo de reacción medicamentosa y sus sinónimos y afecciones relacionadas. Las reacciones adversas se agrupan conforme a sus frecuencias. Los grupos de frecuencia se definen de acuerdo con la siguiente convención: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), y poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ). Las reacciones adversas se incluyen en orden decreciente de gravedad dentro de cada grupo de frecuencia. **Pacientes de edad avanzada.** Pacientes con 65 años de edad o mayores que recibieron Lonsurf tuvieron una mayor incidencia de los siguientes eventos en comparación con los pacientes menores de 65 años: Neutropenia de Grado 3 o 4 (48% vs 30%), Anemia de Grado 3 (26% vs 12%), Leucopenia de Grado 3 o 4 (26% vs 18%) y Trombocitopenia de Grado 3 o 4 (9% vs 2%). **Infecciones.** En el ensayo clínico de Fase III (RECOURSE), las infecciones relacionadas con el tratamiento aparecieron más frecuentemente en los pacientes tratados con Lonsurf (5,6%) en comparación con aquellos que recibieron placebo (1,9%). **Proteinuria.** En el ensayo clínico RECOURSE, se observó una proteinuria relacionada con el tratamiento más frecuentemente en los pacientes tratados con Lonsurf (2,8%) en comparación con aquellos que recibieron placebo (1,5%), todos ellos con Grado 1 o 2 de gravedad (ver sección 4.4). **Radioterapia.** Hubo una incidencia ligeramente mayor de reacciones adversas en general hematológicas y relacionadas con mielosupresión en pacientes que recibieron radioterapia previa en comparación con los pacientes que no recibieron radioterapia previa en el ensayo clínico RECOURSE (54,6% vs 49,2%, respectivamente), a destacar que la neutropenia febril fue mayor en los pacientes tratados con Lonsurf y que recibieron radioterapia previa vs aquellos que no la recibieron. **Experiencia post-comercialización en pacientes con cáncer colorrectal avanzado no resecable o recurrente.** Se han notificado casos de enfermedad pulmonar intersticial en pacientes tratados con Lonsurf tras su aprobación en Japón. **Notificación de sospechas de reacciones adversas.** Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: [www.notificaRAM.es](http://www.notificaRAM.es). **4.9 Sobredosis.** La dosis más alta de Lonsurf administrada en ensayos clínicos fue 180 mg/m<sup>2</sup> al día. Las reacciones adversas notificadas en relación con sobredosis fueron coherentes con el perfil de seguridad establecido. La complicación principal prevista de una sobredosis es la supresión de la médula ósea. No se conoce un antídoto para una sobredosis de Lonsurf. El control médico de una sobredosis debe incluir una atención médica de apoyo y terapia personalizada encaminadas a corregir las manifestaciones clínicas que se presenten y a prevenir sus posibles complicaciones. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS. 5.1 Propiedades farmacodinámicas.** Grupo farmacoterapéutico: agentes antineoplásicos, antimetabólicos, código ATC: L01BC59. Mecanismo de acción. Lonsurf está compuesto por un antineoplásico análogo del nucleósido timidina, trifluridina y el inhibidor de la timidina fosforilasa (TPasa), tipiracil hidrocloreuro, en proporción molar 1:0,5 (relación de peso, 1:0,471). Tras la absorción por las células cancerígenas, trifluridina, es fosforilada por la timidina quinasa, después es metabolizada en las células a un sustrato del ácido desoxirribonucleico ADN, y se incorpora directamente al ADN, interfiriendo de este modo en la función del ADN para evitar la proliferación celular. Sin embargo, trifluridina es rápidamente degradada por TPasa y rápidamente metabolizada por un efecto de primer paso tras la administración oral, esto explica la adición del inhibidor de TPasa, tipiracil hidrocloreuro. En estudios *in vitro*, trifluridina/tipiracil clorhidrato demostró actividad antitumoral tanto contra las líneas de células de cáncer colorrectal sensibles a 5-fluorouracilo (5-FU) como contra las resistentes. La actividad citotóxica de trifluridina/tipiracil clorhidrato contra varios tumores xenoinjertados altamente correlacionados con la cantidad de trifluridina incorporada en el ADN, sugiere este mecanismo de acción como el principal. **Efectos farmacodinámicos.** Lonsurf no tuvo un efecto clínicamente relevante en la prolongación del intervalo QT/QTc en comparación con placebo en un estudio abierto en pacientes con tumores sólidos avanzados. **Eficacia clínica y seguridad.** La eficacia clínica y seguridad de Lonsurf fue evaluada en un estudio de Fase III internacional, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo (RECOURSE) en pacientes con cáncer colorrectal metastásico previamente tratado. La variable principal de eficacia fue la supervivencia global (SG), y las variables de eficacia de apoyo fueron la supervivencia libre de progresión (SLP), la tasa de respuesta global y la tasa de control de la enfermedad. En total, 800 pacientes fueron aleatorizados en una proporción 2:1 para recibir Lonsurf (N=534) más el mejor tratamiento de soporte (BSC) o el placebo correspondiente (N=266) más el BSC. La dosificación de Lonsurf se basó en la ASC con una dosis inicial de 35 mg/m<sup>2</sup>/dosis. El tratamiento objeto de estudio se administró por vía oral dos veces al día tras el desayuno y la cena durante 5 días a la semana con 2 días de descanso durante 2 semanas, seguido de 14 días de descanso y esto mismo repetido cada 4 semanas. Los pacientes continuaron la terapia hasta la progresión de la enfermedad o hasta una toxicidad inaceptable (ver sección 4.2). De los 800 pacientes aleatorizados, la mediana de edad era de 63 años, el 61% eran varones, el 58% eran Caucásicos/Blancos, el 35% eran Asiáticos/Orientales, y el 1% eran Negros/Africanos, y todos ellos se encontraban en un estado funcional (PS) basal ECOG de 0 ó 1. La localización primaria de la enfermedad era el colon (62%) o el recto (38%). Al entrar en el estudio el estado del gen KRAS era de tipo nativo (49%) o de tipo mutado (51%). La mediana del número de líneas previas de tratamiento para enfermedad metastásica fue de 3. Todos los pacientes recibieron tratamiento previo con quimioterapia basada en fluoropirimidinas, oxaliplatino, e irinotecán. Todos menos 1 paciente recibieron bevacizumab, y todos menos 2 pacientes con tumores KRAS tipo nativo recibieron panitumumab o cetuximab. Los 2 grupos de tratamiento fueron comparables con respecto a las características demográficas y las características de la enfermedad al inicio del estudio. Se realizó un análisis de la supervivencia global del estudio, planificado con antelación, una vez se produjeron un 72% (N=574) de eventos, que

demostró una prolongación de la supervivencia estadísticamente significativa y clínicamente relevante de Lonsurf más BSC en comparación a placebo más BSC (hazard ratio: 0,68; 95% intervalo de confianza [IC] [0,58 a 0,81];  $p < 0,0001$ ) y una supervivencia global de 7,1 meses vs 5,3 meses, respectivamente; con una tasa de supervivencia al año del 26,6% y 17,6%, respectivamente. La SLP aumentó significativamente en los pacientes que recibieron Lonsurf más BSC (hazard ratio: 0,48; 95% IC [0,41 a 0,57];  $p < 0,0001$  (ver Tabla 6, Figura 1 y Figura 2).



Pacientes en riesgo:	Lonsurf	Placebo
0	534	266
1	521	259
2	499	231
3	459	198
4	404	163
5	350	135
6	294	107
7	221	79
8	170	54
9	137	47
10	111	38
11	87	32
12	64	24
13	44	15
14	32	10
15	23	9
16	19	5
17	13	3
18	7	3
19	0	0
20	0	0



Pacientes en riesgo:	Lonsurf	Placebo
0	534	266
1	488	227
2	238	51
3	205	32
4	121	10
5	107	7
6	66	2
7	52	2
8	30	2
9	26	2
10	18	2
11	11	1
12	5	1
13	4	1
14	4	1
15	2	0
16	2	0
17	0	0

Tabla 6. Resultados de eficacia del estudio Fase III (RECOURSE)		
	Lonsurf más BSC (N=534)	Placebo más BSC (N=266)
<b>Supervivencia Global</b>		
Número de muertes, N (%)	364 (68,2)	210 (78,9)
Mediana SG (meses) <sup>a</sup> [95% IC] <sup>b</sup>	7,1 [6,5; 7,8]	5,3 [4,6; 6,0]
Hazard ratio [95% IC]	0,68 [0,58; 0,81]	
Valor de p <sup>c</sup>	< 0,0001 (unilateral y bilateral)	
<b>Supervivencia libre de progresión</b>		
Número de Progresión o Muerte, N (%)	472 (88,4)	251 (94,4)
Mediana SLP (meses) <sup>a</sup> [95% IC] <sup>b</sup>	2,0 [1,9; 2,1]	1,7 [1,7; 1,8]
Hazard ratio [95% IC]	0,48 [0,41; 0,57]	
Valor de p <sup>c</sup>	< 0,0001 (unilateral y bilateral)	

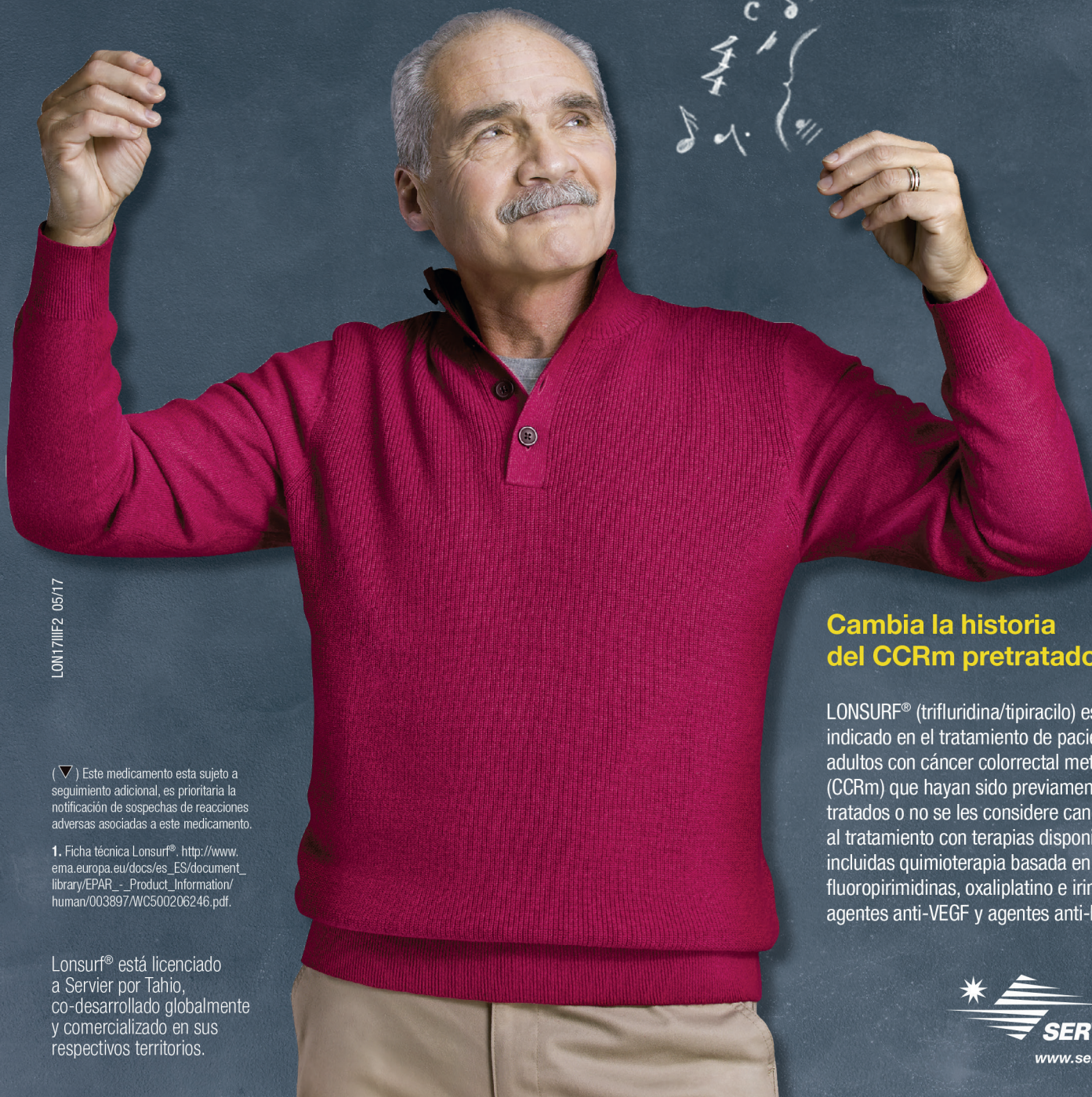
<sup>a</sup> Estimación Kaplan-Meier; <sup>b</sup> Metodología de Brookmeyer y Crowley; <sup>c</sup> Stratified log-rank test (strata: KRAS status, tiempo desde diagnóstico de la primera metástasis, región).

Se realizó un análisis actualizado de supervivencia global, una vez se produjeron un 89% (N=712) de eventos, que confirmó una prolongación de la supervivencia estadísticamente significativa y clínicamente relevante de Lonsurf más BSC en comparación a placebo más BSC (hazard ratio: 0,69; 95% IC [0,59 a 0,81];  $p < 0,0001$ ) y una mediana de supervivencia global de 7,2 meses vs 5,2 meses; con una tasa de supervivencia al año de 27,1% y 16,6%, respectivamente. El beneficio en la supervivencia global y en la supervivencia libre de progresión se observó repetidamente, en todos los subgrupos pre-especificados relevantes, incluyendo raza, región geográfica, edad ( $< 65$ ;  $\geq 65$ ), sexo, estado funcional (PS) ECOG, estatus KRAS, tiempo desde el diagnóstico de la primera metástasis, número de sitios metastásicos, y lugar del tumor primario. La prolongación de la supervivencia generada por Lonsurf se mantuvo tras ajustar todos los factores de pronóstico significativos, concretamente, tiempo desde el diagnóstico de la primera metástasis, estado funcional ECOG y número de sitios metastásicos (hazard ratio: 0,69; 95% IC [0,58 a 0,81]). El sesenta y uno por ciento (61%, N=485) de todos los pacientes aleatorizados recibieron una fluoropirimidina como parte de su último régimen de tratamiento antes de la aleatorización, de los cuales 455 (94%) fueron resistentes a la fluoropirimidina en ese momento. Entre estos pacientes, el beneficio en la supervivencia global con Lonsurf se mantuvo (hazard ratio: 0,75; 95% IC [0,59 a 0,94]). El diocinopro (hazard ratio: 0,69; 95% IC [0,57 a 0,83]). La tasa de control de la enfermedad (DCR) (respuesta completa o respuesta parcial o enfermedad estable) fue significativamente más alta en los pacientes tratados con Lonsurf (44% vs 16%,  $p < 0,0001$ ). El tratamiento con Lonsurf más BSC generó una prolongación estadísticamente significativa del PS  $< 2$  en comparación con placebo más BSC. La mediana de tiempo para un PS  $\geq 2$  para el grupo de Lonsurf y para el grupo placebo fue 5,7 meses y 4,0 meses, respectivamente, con un hazard ratio de 0,66 (95% IC: [0,56; 0,78]),  $p < 0,0001$ . **Población pediátrica.** La Agencia Europea de Medicamentos ha emitido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Lonsurf en todos los grupos de la población pediátrica en cáncer colorrectal metastásico resistente al tratamiento (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso pediátrico). **Pacientes de edad avanzada.** Existen escasos datos en pacientes entre 75-84 años (N=60). No hubo pacientes de 85 años o más ni en el estudio RECOURSE ni en el estudio Fase 2 Japonés. El efecto de Lonsurf sobre la supervivencia global fue similar en los pacientes  $< 65$  años o  $\geq 65$  años de edad. **6. DATOS FARMACOLÓGICOS. 6.1 Lista de excipientes.** Núcleo del comprimido, Lactosa monohidrato, Almidón pregelatinizado (Maiz), Ácido estearínico. Cubierta pelicular: Lonsurf 15 mg/6,14 mg comprimidos recubiertos con película. Hipromelosa, Macrogol (8000), Dióxido de titanio (E171), Estearato de magnesio, Lonsurf 20 mg/8,19 mg comprimidos recubiertos con película. Hipromelosa, Macrogol (8000), Dióxido de titanio (E171), Óxido de hierro rojo (E172), Estearato de magnesio, Tinta de impresión, Laca. Óxido de hierro rojo (E172), Óxido de hierro amarillo (E172), Dióxido de titanio (E171), Laca de aluminio índigo carmin (E132), Cera carnaúba, Talco. **6.2 Incompatibilidades.** No procede. **6.3 Período de validez.** 30 meses. **6.4 Precauciones especiales de conservación.** Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación. **6.5 Naturaleza y contenido del envase.** Blisters Aluminio/Aluminio con desecante laminado (óxido de calcio) que contiene 10 comprimidos. Cada envase contiene 20, 40, o 60 comprimidos recubiertos con película. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.** Deben lavarse las manos después de manipular los comprimidos. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Laboratorios Servier, S. L. rue Carnot, 32284 Suresnes Cedex, France. **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** EU/1/16/1/096/001-006. **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** Fecha de la primera autorización 25/04/2016. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO:** 04/2016. **11. CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN:** Diagnóstico hospitalario. Dispensación hospitalaria. **12. CONDICIONES DE FINANCIACIÓN:** Financiado por el SNS. **13. PRESENTACIONES Y PRECIO NOTIFICADO:** Lonsurf 15/6,14 mg, 20 comprimidos, CN: 711118,4, PVL: 800 €, PVP IVA: 890,15; Lonsurf 15/6,14 mg, 60 comprimidos, CN: 711120,7, PVL: 2.400 €, PVP IVA: 2554,15; Lonsurf 20/8,19 mg, 20 comprimidos, CN: 711119,1, PVL: 1.067 €, PVP IVA: 1.167,83; Lonsurf 20/8,19 mg, 60 comprimidos, CN: 711121,4, PVL: 3.200 €, PVP IVA: 3.386,15 €.

Ahora para los pacientes con CCRm pretratados

Más tiempo para disfrutar  
de los momentos que importan

  
Trifluridina/tipiracilo



### Cambia la historia del CCRm pretratado

LONSURF® (trifluridina/tipiracilo) está indicado en el tratamiento de pacientes adultos con cáncer colorrectal metastásico (CCRm) que hayan sido previamente tratados o no se les considere candidatos al tratamiento con terapias disponibles, incluidas quimioterapia basada en fluoropirimidinas, oxaliplatino e irinotecán, agentes anti-VEGF y agentes anti-EGFR.<sup>1</sup>

LON17JIF2\_05/17

(▽) Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, es prioritaria la notificación de sospechas de reacciones adversas asociadas a este medicamento.

1. Ficha técnica Lonsurf®, [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003897/WC500206246.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003897/WC500206246.pdf).

Lonsurf® está licenciado a Servier por Tahio, co-desarrollado globalmente y comercializado en sus respectivos territorios.

  
www.servier.es